UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET PHARMACIE

ANNEE 1951 — N° 4

Etude comparative de médicaments liquides inscrits aux Formulaires officiels des Etats-Unis d'Amérique et de France

Travail du Laboratoire de Pharmacie
Professeur MONNET

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE D'ALGER
(mention Pharmacie)

présentée et soutenue publiquement
le 3 Juillet 1951
par

RIERA Suzanne-Eugénie-Mélanie-Adrienne

Née le 5 février 1920, à Relizane (Oran)

MEMBRES DU JURY

MM. MONNET, professeur de Pharmacie..... *Président.*
FOURMENT, professeur de Matière médicale.....
GRANGAUD, professeur de Chimie générale pharmaceutique et Toxicologie ..... } *Juges.*
CHECHAN, maître de Conférences, agrégé de Physique médicale

1951

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET PHARMACIE

ANNEE 1951 — N° 4

Etude comparative de médicaments liquides inscrits aux Formulaires officiels des Etats-Unis d'Amérique et de France

Travail du Laboratoire de Pharmacie
Professeur MONNET

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE D'ALGER
(mention Pharmacie)

présentée et soutenue publiquement
le 3 Juillet 1951
par

RIERA Suzanne Eugénie Mélanie Adrienne

Née le 5 février 1920 à Relizane (Oran)

MEMBRES DU JURY

MM. MONNET, professeur de Pharmacie..... *Président.*
FOURMENT, professeur de Matière médicale.....
GRANGAUD, professeur de Chimie générale pharmaceutique et Toxicologie ..... } *Juges.*
CHECHAN, maître de Conférences, agrégé de Physique médicale

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. SARROUY ✻ ⚜ ⚕ ✪
Doyens honoraires	LEBLANC ✻ ⚕ I. ✪
	GILLOT I. ✪
	LAFFONT O. ✻ ⚕ I. ✪ O.S.
	LEBON C. ✻ ⚕ I. ✪
Assesseur	GIBERTON I. ✪

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY O. ✻ ⚕ I. ✪
Clinique des maladies infectieuses	BENHAMOU C. ✻ ⚕ I. ✪
Histologie et embryologie	KEHL A. ✪
Chimie biologique et médicale	GIBERTON I. ✪
Matière médicale	FOURMENT ✻ I. ✪ M.A.
Clinique obstétricale et gynécologique	LAFFONT O. ✻ ⚕ I. ✪ O.S.
Clinique thérapeutique médicale	LEBON O. ✻ ⚕ I. ✪
Physiologie	MALMEJAC ✻ I. ✪
Anat. patho. et oncolo. hum. et comp.	MONTPELLIER ✻ I. ✪
Physique médicale	PORTES O. ✻ ⚕ I. ✪
Clinique de dermato-syphiligraphie	HADIDA ⚕
Anatomie	DE RIBET ✻ ⚕ I. ⚕
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY ✻ ⚜ ⚕ ✪
Clinique ophtal. et ophtal. intertrop.	TOULANT O. ✻ ⚕ I. ✪
Chimie générale pharm. et toxicologie	GRANGAUD A. ✪
Clinique chirurgicale	COSTANTINI O. ✻ ⚕ I. ✪
Thérapeutique chirurgicale	DUBOUCHER I. ✪
Hygiène, hydrologie et climatologie	LACROIX ⚕ I. ✪
Pathologie générale et médicale	RAYNAUD R. ⚕
Clinique chirurg. infantile et orthop.	LOMBARD ✻ ⚕ I. ✪
Pharmacie	MONNET A. ✪
Clinique de neuro-psychiatrie	MANCEAUX ✻ ⚕
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL
Médecine légale et médecine de travail	THIODET ✻ ⚕ A. ✪
Bactériologie	FABIANI A. ✪
Clinique urologique	SABADINI ⚕ I. ✪
Botanique	ROQUES I. ✪
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N...
Phtisiologie	LEVI-VALENSI ✻ ⚕
Clinique pathologique chirurgicale	N...
Chaire théor. d'accou. et d'obsté. soc.	HOUEL O. ✻ ⚕ I. ✪

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT ✻ ⚕ I. ✪	MM. ABOULKER ✻ ⚕ I. ✪
CABANES ✻ ⚕ I. ✪	POROT I. ✪
COURRIER ✻ ⚕ I. ✪	RAYNAUD M. ✻ ⚕ I. ✪
GILLOT I. ✪	WEBER I. ✪
LEBLANC ✻ ⚕ I. ✪	

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Physiologie	MM. CHARDON
Physique médicale	CHECHAN I. ✪
Pharmacie	COLLET

AGREGES

Accouchement	MM. JAHIER A. ✿
Médecine	BOULARD
	FABREGOULE
Pédiatrie	COMBE
Chirurgie	GOINARD A. ✿
	LIARAS
	VERGOZ ✿
Anatomie	BOURGEON
Histologie et embryologie	N...
Anatomie pathologique	LAFFARGUE
Médecine légale	MICHAUX
Histoire naturelle pharmaceutique	N...
Oto-rhino-laryngologie	GIRAUD
Dermato-syphiligraphie	N...
Bactériologie	N...
Chimie générale pharm. et toxicologie	N...
Neuro-psychiâtrie	SUTTER
Ophtalmologie	LARMANDE
Odonto-stomatologie	PERI

AGREGE LIBRE

Physiologie	M. BATTEZ

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

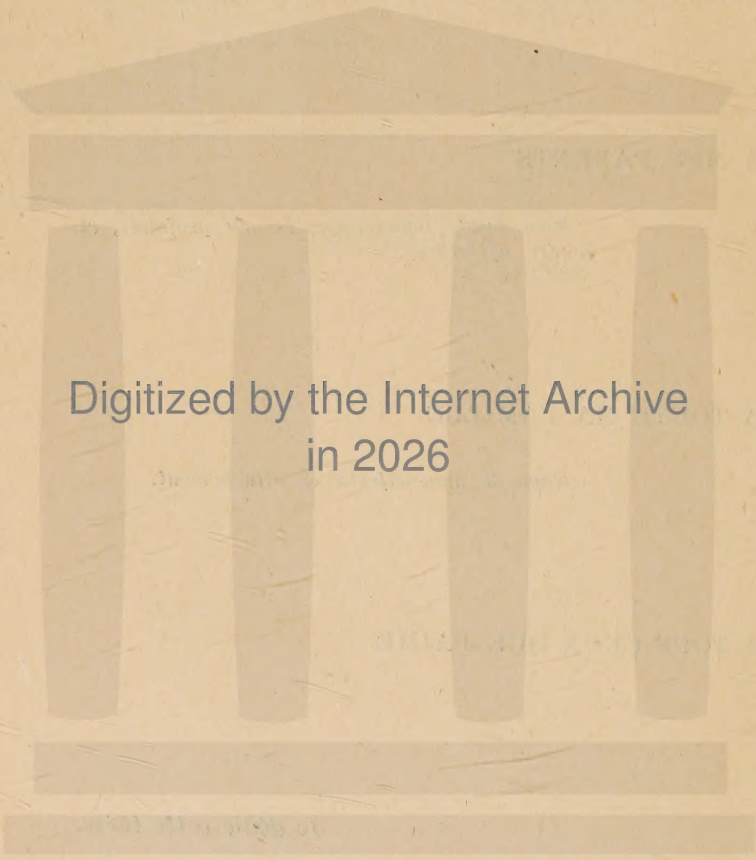
Bien faible témoignage, de ma profonde, et tendre affection.

A TOUTE MA FAMILLE

Gage de mon affectueux attachement.

A TOUS CEUX QUE J'AIME

Je dédie cette thèse.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542703_0019

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET

Professeur de Pharmacie

Nous lui exprimons notre infinie reconnaissance pour nous avoir guidée dans la réalisation d'un projet qui nous était cher.

Nous n'oublions pas la bienveillante sollicitude qu'il nous a toujours témoignée tant dans l'élaboration de ce travail qu'en de nombreuses autres circonstances.

Au Maître de toutes nos études et au Conseiller nous exprimons notre respectueuse admiration et notre profonde gratitude.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR FOURMENT

Professeur de Matière Médicale

Dont nous avons apprécié les brillantes leçons,

Qui nous a fait le grand honneur d'être notre juge,

Hommage de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRANGAUD

Professeur de Chimie Générale Pharmaceutique et Toxicologie

Nous gardons le souvenir de son accueil toujours affable et bienveillant.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE CHECHAN

Maître de Conférences Agrégé de Physique Médicale

En hommage de respectueuse gratitude,

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ

A TOUS MES AMIS

Avant-Propos

Les circonstances de la dernière guerre mondiale ont amené les pharmaciens français, civils et militaires, exerçant leur activité en Afrique du Nord à faire usage de médicaments américains dont la présentation, la composition et les conditions d'emploi étaient parfois très différentes de celles des produits français.

M. le Professeur MONNET qui a été appelé, dans le cadre civil et dans le cadre militaire à participer à la mise au point de brochures et de tableaux de correspondance entre les médicaments américains, anglais et français, nous a engagée, la guerre terminée, à étudier comparativement, les médicaments galéniques liquides usités couramment aux Etats-Unis et en France.

Devant l'ampleur du sujet, nous avons limité notre travail à l'étude des médicaments liquides homogènes obtenus par solution ou par mélange, et dont la préparation dans les officines est possible, laissant de côté les extraits fluides dans la préparation desquels interviennent des opérations industrielles ou semi-industrielles de concentration, laissant de côté également les huiles fixes et essentielles, ainsi que les produits opothérapiques obtenus dans des laboratoires spécialisés.

Introduction

L'étude comparative que nous avons faite, a été basée sur la confrontation des indications figurant dans la pharmacopée des deux pays et dans certains formulaires officiels.

Du côté américain, nous avons consulté, en dehors de la Pharmacopée (« *The Pharmacopeia of the United States of America* » par abréviation U.S.P.), le « *National Formulary* » *(N.F.)* et les traités classiques : *U.S. Dispensatory*, et *Remington's Practice of Pharmacy*. La treizième revision de l'U.S.P., actuellement en vigueur, date de 1947 ; elle est officielle depuis le 1er avril 1947. Le « National Formulary » qui à l'origine était un recueil de préparations non officielles, présente actuellement des standards pour des substances et des préparations d'emploi courant ; l'inscription au N.F. peut précéder l'entrée du produit à la pharmacopée, mais, le plus souvent, elle concerne des médicaments supprimés de cette pharmacopée qui conservent ainsi leur caractère officiel. Il est admis par les lois nationales, et par les lois particulières des différents états, au même titre que l'U.S.P. La huitième édition de ce formulaire, date également de 1947. L'U.S. Dispensatory apporte des commentaires sur les drogues et les préparations de l'U.S.P. et du N.F. Enfin le Remington's Practice of Pharmacy apparaît comme un traité général, ou une véritable encyclopédie de la pharmacie aux Etats-Unis.

En France, le seul formulaire légal est la Pharmacopée ou *Codex medicamentarius gallicus* ou *Codex*

français ou simplement *Codex*, dont la dernière édition, la septième, datée de 1949, n'a été rendue officielle qu'à partir du 1er novembre 1950. Toutefois, le Codex étant représenté par l'ensemble de ses éditions, tel médicament non inscrit dans la dernière édition, mais figurant dans une édition antérieure, conserve un caractère officinal, et appartient toujours à la pharmacopée. Nous aurions dû rechercher dans les éditions antérieures du Codex les médicaments ayant des équivalents officiels aux Etats-Unis; nous l'avons fait plus particulièrement pour les cinquième et sixième éditions, datant respectivement de 1908 et de 1937.

A l'instar du National Formulary, le *Recueil français des formules de prescription courante* institué par l'arrêté du 16 juin 1947, reprend des formules supprimées de la pharmacopée, en même temps qu'il présente de nouvelles formules, susceptibles de devenir officinales dans l'avenir. Les préparations introduites dans ce Recueil par des textes officiels et réunies jusqu'à présent dans les deux publications dénommées *Formulaire 1947* et *Formulaire 1948* ont donc une existence légale. Seule la composition des médicaments est indiquées, et l'on ne peut que regretter qu'elle ne soit pas assortie de quelques détails de préparation et d'indications relatives aux caractéristiques des produits inscrits. Nous avons comparé les médicaments de ces formulaires aux formules analogues ou voisines de l'U.S.P. et du N.F.

Au cours de notre exposé, nous ne manquerons pas de signaler spécialement pour les pharmacopées, les médicaments dont la composition est en accord avec les recommandations des Conventions Internationales, pour l'unification des formules de médicaments, adoptées lors des Conférences de Bruxelles de 1902 et de 1925, prélude heureux aux travaux actuels des experts de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) en vue de la présentation prochaine d'une Pharmacopée in-

ternationale. La Commission du Codex, ainsi qu'il est indiqué dans la préface du Codex 1949, a tenu le plus grand compte des recommandations des experts de l'O.M.S. notamment en ce qui concerne la nomenclature.

Notre travail ne s'est pas borné à la comparaison des formules, et des procédés de préparation ; nous l'avons étendu à l'examen des caractères organoleptiques, physiques et chimiques ,des méthodes d'essai et de dosage, et des modes de conservation recommandés. Nous avons été amenée à effectuer certaines préparations suivant le mode opératoire adopté dans les deux pays, et à faire quelques essais comparatifs de contrôle ou quelques expériences de conservation.

Commencé sous le régime de l'U.S.P. XII et du Codex 1937, notre travail a été poursuivi, d'abord avec l'U.S.P. XIII puis avec le Codex 1949 dont nous avons dû attendre l'arrivée des premiers exemplaires en Algérie, jusqu'au printemps 1951.

Nous avons d'abord étudié les médicaments obtenus par solution de produits solides, liquides ou gazeux, d'origine naturelle (végétaux ou animaux) ou chimiques, dans divers solvants, en les classant, d'après la nature du véhicule, en :

— solutions aqueuses,
— solutions alcooliques,
— solutions glycérinées,
— solutions à solvant mixte (glycéro-alcoolique, hydro-glycéro-alcoolique, éthéro-alcoolique),
— solutions à base de vin ou de vinaigre,
— solutions huileuses,
— solutions à solvants spéciaux,

Les médicaments liquides complexes résultant d'une dissolution ou d'un mélange de médicaments liquides, ont été examinés ensuite dans l'ordre suivant :

— sirops,
— mellites,

— limonades,
— élixirs,
— potions,
— collutoires,
— gargarismes,
— liniments.

Nous n'avons pas retenu les médicaments, à usage particulier, vétérinaire.

PREMIERE PARTIE

ÉTUDE DES SOLUTIONS AQUEUSES

ÉTUDE DES SOLUTIONS AQUEUSES

Les préparations aqueuses inscrites à la Pharmacopée Française de 1949 sont très nombreuses. Elles sont groupées sous les formes pharmaceutiques suivantes ;

— les solutés aqueux ordinaires (il faut y ajouter les solutés de produits chimiques classés au nom du produit de base : *acides dilués, alcalis dilués, produits dissous etc...),*
— les solutés aqueux injectables,
— les eaux distillées,
— les tisanes et les lotions,
— les collyres aqueux,
— les lavements,
— les mucilages.

Nous étudierons à part, les préparations aqueuses plus complexes :

— les sirops et les mellites, les limonades, les potions.

Le solvant, ou véhicule employé est très rarement l'eau ordinaire ; généralement c'est *l'eau distillée* parfois *l'eau bidistillée.*

Dans la Pharmacopée Américaine (U.S.P. XIII) (1) la gamme des préparations aqueuses est moins riche. On distingue seulement :

— les solutés aqueux,

(1) Nous désignerons fréquemment la Pharmacopée des Etats-Unis par l'abréviation « U.S.P. » et le National Formulary, par l'abréviation « N.F. ».

— les solutés injectables,
— les eaux aromatiques,
— les lotions,
— les sirops,
— les mucilages.

Le National Formulary (8e édition) mentionne quelques autres formes.

Le solvant le plus souvent employé est aussi l'eau distillée. Pour certaines préparations, *l'eau distillée stérile* est prescrite. Les solutés injectables doivent être préparés avec une eau spéciale dite *eau pour injection*.

Avant d'étudier chacune des formes, nous allons comparer les exigences de chaque pharmacopée, en ce qui concerne les véhicules.

EAU ORDINAIRE

L'eau ordinaire figure aux deux pharmacopées. Elle doit être limpide, incolore, inodore, insipide, et satisfaire à des essais sensiblement identiques, quant à la recherche des métaux lourds, des matières organiques et des matières en dissolution pour lesquelles la teneur limite admise par le Codex est de 0 g. 50 par litre, par l'U.S.P. de 1 g. par litre (résidu sec à 100°).

Le Codex fait rechercher en outre, les chlorures, les sulfates, les azotates, l'ammoniaque, pour lesquels une concentration limite est fixée, ce que l'U.S.P. n'exige pas, mais celle-ci prescrit en outre la détermination de la réaction par le rouge de méthyle et la phénolphtaléïne (pH compris entre 5 et 8,5), la recherche spéciale du zinc, des métaux lourds, la recherche du colibacille comme dans les eaux potables.

L'eau ordinaire n'est employée pour aucun des solutés officiels de l'U.S.P. XIII et du N.F. VIII.

EAU DISTILLEE

Elle est obtenue par distillation de l'eau ordinaire. La

pharmacopée américaine ne donne aucun détail au sujet de cette préparation comme le fait le Codex ; toutefois dans un pays comme dans l'autre, l'eau distillée doit satisfaire à certains essais de pureté.

Elle doit être exempte de chlorures, de sulfates, de carbonates, d'ammoniaque, de calcium, de métaux lourds, et le résidu d'évaporation desséché, à 100°, ne doit pas être supérieur à 0 g. 001 pour 100 cm3.

Les techniques de recherches de ces impuretés sont précisées dans la pharmacopée américaine. En France on s'en tient aux techniques générales.

Aux Etats-Unis, la réaction est essayée avec le rouge de méthyle qui ne doit pas produire de coloration rouge, et avec le bleu de bromothymol qui ne doit pas donner de coloration bleue, ce qui correspond à un pH compris entre 5 et 7. Le Codex indique seulement que l'eau doit être neutre, or dans la pratique le pH est inférieur à 7.

En outre à l'U.S.P. XIII, les substances oxydables doivent être recherchées par le permanganate de potassium N/10 en milieu acide, à l'ébullition ; après 10 minutes d'ébullition de 100 cm3 d'eau avec 0 cm3 1 de ce réactif, la coloration rose ne doit pas disparaître complètement. L'inscription au Codex d'une telle vérification de l'absence de matières organiques, ainsi que la détermination de la réaction, nous paraissent souhaitables.

STERILE DISTILLED WATER U.S.P. XIII

Cette eau distillée stérile est obtenue par stérilisation de l'eau distillée, à l'autoclave de préférence. Elle doit répondre aux essais de l'eau distillée, ainsi qu'au test de stérilité indiqué par l'U.S.P. Elle doit être conservée à l'abri de toute contamination dans les flacons scellés ou bien bouchés, ayant servi à la stérilisation.

En aucun cas l'eau distillée ordinaire et même cette

eau distillée stérile ne peuvent être utiliséees pour la préparation des solutés injectables, pour lesquels il faut recourir à l'eau spéciale pour injections.

EAU BIDISTILLEE (Codex)

Le Codex mentionne une eau bidistillée obtenue par distillation dans un appareil distillatoire entièrement en verre, dont toutes les pièces s'assemblent par des joints rodés, en présence de permanganate de potassium (0 g. 20 par litre) et de 0,1 cm3 de solution normale d'acide sulfurique. On recueille à l'abri de l'air, et on enferme aussitôt dans des flacons munis de bouchons de verre.

L'eau ci-dessus, doit répondre aux essais de l'eau distillée, et en outre satisfaire à des essais spéciaux pour le cuivre et l'ammoniaque. Les matières organiques sont déterminées par un essai au permanganate de potassium, absolument semblable à celui de l'U.S. P. pour l'eau distillée. La mesure limite du pouvoir tampon acide et du pouvoir tampon alcalin est prescrite.

Les exigences du Codex concernant l'eau bidistillée sont à peu près semblables à celles de l'U.S.P. pour l'eau distillée.

WATER FOR INJECTION U.S.P. XIII

L'eau pour injection de l'U.S.P. sera étudiée à propos des solutés aqueux injectables.

Les solutés aqueux ordinaires

ETUDE COMPARATIVE GENERALE

Quarante solutés aqueux figurent au Codex. Ils sont désignés et classés sous la dénomination générale de SOLUTES. Un cependant est inscrit sous le nom d'« EAU ». Les solutés de produits chimiques sont classés d'après le nom du produit.

Ils doivent être préparés avec de l'eau distillée ; par solution simple, à froid ou à chaud, en s'aidant parfois d'une substance intermédiaire qui favorise la dissolution du principe actif ; iodure de potassium pour l'iode, acide chlorhydrique pour l'adrénaline, etc... Le soluté composé de valérianate d'ammoniaque a pour véhicule l'eau distillée de fleur d'oranger.

Les Formulaires 47 et 48 donnent en outre un certain nombre de formules présentées couramment sous forme de produits spécialisés ou sous cachet.

Dix-sept solutés aqueux seulement sont mentionnés dans la pharmacopée des Etats-Unis (13e édition), seize sous le nom de « SOLUTION » ou « LIQUOR » un sous le nom d' « INHALATION ». Tous les solutés de l'U.S. P. XIII sont classés d'après le nom du produit de base, alors que dans, les éditions antérieures ils étaient classés sous le nom général de « LIQUORS ». Le seul, qui sous le nom d' « AQUÆ » (Aquæ chloroformi) figurait dans l'U.S.P. XII, a été supprimé dans la treizième édition. Il reste cependant inscrit au N.F. Quarante-quatre solutés sont inscrits au N.F. et ont ainsi une existence officielle. Ces solutés sont simples ou composés. Ils doivent être préparés avec de l'eau distillée par solution simple ou par réaction chimique.

Les «AQUÆ» ou «WATERS» de l'U.S.P. sont des solutions aqueuses saturées d'essences ou de substances aromatiques volatiles que nous étudierons avec les EAUX DISTILLEES sauf les Aquæ Phenolata et Chloroformi N.F.

Parmi les solutés aqueux officiels dans les deux pays nous distinguerons :

— les solutés aqueux figurant aux deux pharmacopées,
— les solutés aqueux figurant au Codex et au N.F.
— les solutés aqueux particuliers à la pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique,
— les solutés aqueux particuliers au Codex.

Solutés aqueux figurant aux deux pharmacopées

CODEX	U.S.P. XIII
Soluté d'adrénaline	Epinephrine Solution
» d'arsenite de potasse	Potassium Arsenite Solution
» de chlorure de sodium isotonique	Sodium chloride Solution
» officinal de formaldehyde	Formaldehydi Solution
» concentré d'hypochlorite de soude du commerce	Sodium Hypochlorite Solution
» d'hydroxyde de calcium	Calcium Hydroxide Solution
» iodo-ioduré fort (Lugol)	Strong Iodine Solution
» officinal d'eau oxygénée	Hydrogen Peroxyd Solution
Acide chlorydrique officinal dilué	Diluted Hydrochloric Acid Solution
Ammoniaque officinale	Ammoniae Fortis Solution
Ammoniaque officinale diluée	Ammoniae Dilutus Solution

Solutés aqueux figurant au Codex et au N.F.

Soluté d'acide borique.....	Boric Acid Solution
» neutre dilué d'hypochlorite de sodium..	Diluted Sodium Hypochloritis Solution

Solutés d'iodures d'arsenic et de mercure	Arsenic and Mercuric Iodides solution
» iodo-ioduré faible.....	Iodine Solution
» de Phenol	Phenolated Water
» de chloroforme	Chloroformi Water ou Aqua-chloroformi
Acétate d'ammoniaque dissous	Ammonium Acetat Solution
Chlorure ferrique dissous...	Ferric Chloride Solution
Acetate basique de plomb dissous	Lead Subacetat Solution

Solutés aqueux particuliers à l'U.S.P. XIII

Amaranth Solution,
Anticoagulant Sodium Citrate Solution,
Benzalkonium Chloride Solution,
Ethylene Diamine Solution,
Ringer's Solution.

Nous n'avons pas retenu la « Liquor Magnesii Citratis » qui est une solution composée à rapprocher de notre Limonade purgative et la «Liquor Cresolis Saponatus » qui a pour base une solution concentrée de savon.

Solutés aqueux particuliers au Codex 1949

Acide acétique dilué,
Acide phosphorique officinal,
Acide sulfurique dilué,
Eau saline purgative,
Sulfite acide de sodium dissous.
Soluté d'ammoniaque ordinaire,
» d'acide chlorhydrique officinal,
» alcalin composé,
» alcalin concentré de cresylol,
» concentré d'eau oxygénée,
» d'hydroxyde de sodium officinal,
» de lactophosphate de calcium,
» de silicate de potassium,
» faible de sulfate de cuivre et de zinc.
» fort de sulfate de cuivre et de zinc,
» de valerianate d'ammoniaque composé (avec de l'eau distillée de fleur d'oranger),

Etude comparative spéciale des solutés aqueux communs aux deux pharmacopées

SOLUTES D'ADRENALINE

SOLUTE D'ADRENALINE (Codex)

Il est préparé en dissolvant l'adrénaline dans de l'eau, acidifiée par une quantité déterminée de solution normale d'acide chlorhydrique, en présence de sulfite neutre de sodium, qui empêche l'oxydation. Il contient le millième de son poids d'adrénaline, et 0,8 % de chlorure de sodium pour le rendre isotonique bien qu'il ne soit pas employé en injection. Il doit être conservé à l'abri de la lumière dans des flacons munis de bouchons de verre.

Aucune caractérisation du principe actif, aucun essai, aucun titrage ne sont prévus.

EPINEPHRINE SOLUTION (U.S.P.)

Le mode de préparation n'est pas indiqué. C'est une solution au millième d'épinephrine dans l'eau distillée, préparée avec l'aide d'acide chlorhydrique. Il semble qu'aucun conservateur ne soit prévu comme en France. Les règles de préparation fixées par le Codex et l'addition d'un agent réducteur semblent préférables ; il n'est pas rare cependant de voir les solutions se colorer assez rapidement. WOOD et LAWALL, recommandent la technique de SCOVILLE, l'emploi d'eau privée d'air par ébullition. Ils indiquent l'utilisation d'eau distillée stérile, d'une quantité déterminée d'acide chlorhydrique dilué, et l'addition de bisulfite de sodium comme agent réducteur, de chlorétone comme agent conservateur, pour éviter le développement des champignons ou autres micro-organismes, et enfin, l'élimination de l'air des flacons, et son remplacement par un gaz non oxydant. Ce sont là des conditions encore plus sévères que celles de no-

tre pharmacopée, mais qui sont intéressantes pour avoir un soluté de bonne conservation.

La solution U.S.P. doit être conservée à l'abri de la lumière dans des flacons de petite capacité, bien remplis et bien bouchés. Le produit doit être rejeté quand la coloration devient brune ou lorsqu'un précipité apparaît.

L'adrénaline doit être identifiée par le perchlorure de fer. Son activité doit être vérifiée biologiquement par action sur la pression artérielle du chien.

Pour le soluté du Codex, il nous paraît souhaitable de prévoir l'identification, un dosage chimique ou même biologique du principe actif et la recommandation d'écarter toute préparation qui présente des flocons ou une coloration brune comme le prescrit l'U.S.P. XIII.

L'U.S.P. XIII mentionne encore sous le nom de « EPINEPHRINE INHALATION » une solution aqueuse d'adrénaline à 1 gr. pour 100 cm3, préparée également à l'aide d'acide chlorhydrique. Les conditions de conservation et d'essai sont les mêmes que pour le soluté au millième. Il est employé en pulvérisations nasales.

SOLUTES D'ARSENITE DE POTASSIUM

SOLUTE D'ARSENITE DE POTASSIUM (Codex) OU LIQUEUR DE FOWLER

Ce médicament se prépare d'après une méthode qui figurait déjà au Codex de 1818 : action à chaud en présence d'une très petite quantié d'eau (2 g.) de l'anhydride arsénieux (1 g.) sur le carbonate neutre de potassium (1 g.). Après addition d'eau, d'alcool à 90° (12 %), on aromatise avec de l'alcoolat de mélisse composé, et l'on complète à un poids déterminé, de manière qu'il renferme 1/100e de son poids d'acide arsénieux conformément à la Convention Internationale de Bruxelles de 1902.

Le Codex prescrit un dosage iodométrique de l'arsénite, en présence de bicarbonate de sodium.

POTASSIUM ARSENITE SOLUTION OU LIQUOR POTASSII ARSENITIS (U.S.P. XIII)

Cette solution se prépare en faisant bouillir jusqu'à dissolution 1 gramme d'anhydride arsénieux et 0 g. 76 de bicarbonate de potassium dans 10 cm3 d'eau distillée. Il se dégage de l'anhydride carbonique. La quantité d'eau prescrite est donc bien supérieure à celle de la Pharmacopée française ce qui ne paraît pas être un avantage, puisqu'un essai comparatif de préparation des deux liqueurs nous a permis de constater que l'acide arsénieux réagit plus rapidement dans les conditions fixées par le Codex. Après dissolution on ajoute de l'alcool (3 % seulement) et l'on complète à un volume déterminé.

Autrefois cette solution était colorée, et aromatisée par la teinture de lavande qui a été supprimée à partir de la XI[e] édition (1930). Actuellement elle n'est plus aromatisée, ni colorée.

La solution américaine est moins alcaline que notre Liqueur de Fowler. Elle doit contenir 1 g. (limites : 0 g. 95 à 1 g. 05) d'anhydride arsénieux pour 100 cm3. Le titrage est effectué par iodométrie. Les arséniates, produits d'altération de l'arsénite par oxydation à l'air, sont recherchés par le nitrate d'argent. Elle doit être conservée dans des flacons bouchés.

Le titre de la solution d'arsénite de potassium de l'U. S.P., exprimé en poids par volume, est en accord avec celui fixé par la Convention Internationale de Bruxelles. Sa préparation diffère de celle de notre pharmacopée. Il en résulte sans doute, dans la nature des produits formés, une différence de composition d'intérêt secondaire. Elle n'est pas aromatisée.

Dans les deux pharmacopées un titrage iodométrique est précisé. La recherche des arséniates ne figurent pas à notre Codex ; elle n'est pas sans intérêt car la réaction alcaline de la solution favorise l'oxydation de l'arsénite. (FRESENIUS, MOHR, d'après ASTRUC, GORIS A., LIOT et GORIS A., WOOD and LAWALL).

Une « *Solution d'acide arsénieux* » à 1 % également, mais préparée par dissolution en présence d'acide chlorhydrique, était encore mentionnée à l'U.S.P. XII. Elle figure au N.F. et notre Formulaire 47 indique également une « Solution d'anhydride arsénieux » ou Solution de Boudin mais à 1 pour 1.000.

SOLUTES DE CHLORURE DE SODIUM ISOTONIQUES

Le *SOLUTE DE CHORURE DE SODIUM ISOTONIQUE* français (Codex 1949) et l'*ISOTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION* de l'U.S.P. XIII renferment tous deux 9 grammes par litre de chlorure de sodium (limites : 0 g. 85 à 0 g. 95 % aux U.S.A.). Le soluté américain est prévu sous trois formes : non stérile, stérile mais non injectable, stérile et injectable. Les deux premières nous intéressent ici. Le soluté français figure parmi les Solutés Aqueux Injectables. Il doit donc toujours être stérile.

Ces solutés sont obtenus par simple dissolution de chlorure de sodium pur dans l'eau distillée, et filtration.

SOLUTES DE FORMALDEHYDE

Le *SOLUTE OFFICINAL DE FORMALDEHYDE* (Codex) ou *FORMOL* doit renfermer au moins 35 % d'aldéhyde formique. Il contient de petites quantités d'alcool méthylique et d'acide formique. Les caractères et les méthodes d'identification sont indiqués. Il doit être exempt de métaux, et la teneur en acide formique ne doit pas dépasser une certaine limite (1 goutte de solu-

tion normale de soude pour 1 cm3 en présence de phenolphtaleïne). Le dosage du formaldéhyde doit être effectué par la méthode de Bougault et Gros : réduction d'une solution alcaline d'iodomercurate de potassium ; le mercure précipité est titré par iodométrie.

Il doit être conservé en flacons bouchés, placés en lieu frais.

La *FORMALDEHYDE SOLUTION* ou *LIQUOR FORMALDEHYDI* U.S.P. XIII doit contenir au moins 37 % d'aldéhyde formique, et une quantité variable d'alcool méthylique, pour empêcher la polymérisation. Les caractères organoleptiques, physiques et chimiques sont indiqués. L'acidité ne doit pas dépasser une certaine limite (1 cm3 de Na. OH normale pour 20 cm3 en présence de bleu de bromothymol) ce qui correspond sensiblement à la limite du Codex. Le dosage est effectué par la méthode qu'indiquait le Codex de 1908 : transformation en acide formique par action de l'eau oxygénée en milieu alcalin, et titrage acidimétrique en retour en présence de bleu de bromothymol, ce qui est une méthode discutable parce que l'acide formique formé peut subir une oxydation partielle. La conservation doit se faire en récipients bien clos, à une température supérieure à 25° C pour éviter la formation de paraldéhyde.

Les deux solutés ont donc une composition très voisine et doivent satisfaire à des essais semblables.

Nous retiendrons le procédé de conservation de l'U. S.P. XIII, pour éviter la formation de paraformaldéhyde, encore qu'une limite supérieure de température nous paraisse souhaitable.

SOLUTES D'HYPOCHLORITE DE SODIUM

Dans les précédentes éditions de la pharmacopée française, figuraient deux solutés d'hypochlorite de sodium : un alcalin, la liqueur de Labarraque, un neutre

dit de Dakin. Le Codex de 1949 ne mentionne plus que le soluté neutre, et un *SOLUTE CONCENTRE D'HYPOCHLORITE DE SOUDE DU COMMERCE* ou *EAU DE JAVEL.*

A la pharmacopée américaine ne figure que la «*SOLUTION OF SODIUM HYPOCHLORITE*» ou «*LIQUOR SODII HYPOCHLORITIS*». Le soluté de Dakin inscrit dans les U.S.P. X et XI (1920, 1936), a été supprimé en 1942. Il reste mentionné au N.F.

L'*EAU DE JAVEL OFFICINALE* (Codex) est une solution d'hypochlorite de sodium dont le mode de préparation n'est pas précisé, qui titre de 16 à 30° chlorométriques, parfois même 40° et plus. Elle renferme outre du chlorure de sodium des traces d'alcali libre ou carbonaté, provenant de sa préparation, et qui lui confèrent une réaction alcaline. Le titrage du chlore actif se fait par iodométrie. Cette solution doit être conservée à l'abri de la chaleur et surtout de la lumière qui intervient nettement dans l'altération des hypochlorites. L'addition d'un agent conservateur (dichromate de sodium ou de potassium) est autorisée.

La *SODIUM HYPOCHLORITE SOLUTION* ou *LIQUOR SODII HYPOCHLORITIS* doit contenir 4 à 6 % d'hypochlorite de sodium ce qui correspond à un degré chlorométrique français de 12 à 18°, donc voisin du titre inférieur de notre Eau de javel officinale 1949 pour laquelle les limites de titre nous paraissent trop éloignées. Son mode de préparation n'est pas indiqué : elle peut donc être obtenue par double décomposition, par électrolyse, ou par action du chlore sur l'hydroxyde de sodium. Un dosage iodométrique est prescrit. Elle doit être conservée dans des récipients bouchés, à l'abri de la lumière, et de préférence à une température ne dépassant 25° C.

L'U.S.P. XIII stipule en outre, que si l'on prescrit « Labarraque Solution » on doit délivrer la solution précé-

dente étendue d'un égal volume d'eau. Cette solution de Labarraque titre aussi 6 à 9° chlorométriques. Ce titre est encore supérieur à celui de notre liqueur de Labarraque (Codex 1937) préparée par double décomposition entre le chlorure de chaux officinal et le carbonate neutre de sodium, et qui titre seulement 2° chlorométriques.

SOLUTES IODO-IODURES

Deux solutés iodo-iodurés sont inscrits au Codex.

A la pharmacopée américaine figure un seul soluté: *STRONG IODINE SOLUTION* à 5 % d'iode et 10 % d'iodure de potassium, qui correspond à notre *SOLUTE* dit de *LUGOL* du Codex 1937. Cette formule vient d'être modifiée par le Codex 1949 ; elle est maintenant à 1 % d'iode et 2 % d'iodure de potassium. Les produits sont dissous dans 10 cm3 d'eau distillée, que l'on complète à 100 cm3.

Aucun dosage, aucun mode de conservation ne sont indiqués. Cette solution à 1 % doit être délivrée en l'absence d'indication. Le grand usage du « Lugol » préparé selon l'ancienne formule, nous autorise à le comparer encore au soluté américain correspondant.

La solution américaine est préparée par dissolution des substances dans une petite quantité d'eau, alors que le Codex indiquait de faire la dissolution dans la totalité de l'eau, ce qui rendait l'opération plus longue, ainsi que nous l'avions constaté.

La pharmacopée américaine mentionne les caractères, l'identification des constituants, la conservation en flacons bouchés, de préférence à une température ne dépassant pas 35° C. Elle prescrit le dosage de l'iode, par l'arsénite de potassium N/10, et un dosage de l'iodure par l'iodate de potassium N/20. Tolérances : 4,5 à 5,5 d'iode, et 9,5 à 10,5 d'iodure de potassium, pour

100 cm3). Le Codex n'a jamais mentionné que le procédé de préparation.

Etant donnée l'imprécision, quant à certaines conditions de conservation, il nous avait paru intéressant au début de ce travail d'étudier les altérations que pouvait subir la solution de Lugol. Une solution de LUGOL a été répartie aussitôt après sa préparation dans divers flacons numérotés de la façon suivante :

1.....flacon bouché émeri blanc plein
2..... jaune ....
3..... blanc non plein
4..... jaune .....
5..... liège blanc plein
6..... jaune .....
8..... non bouché jaune
9..... blanc

A des intervalles de temps de plus en plus espacés, nous avons titré l'iode, recherché et dosé l'acide iodhydrique, en utilisant les techniques d'essai fixées par le Codex pour la teinture d'iode. La température du laboratoire, pendant les expériences a varié entre 14 et 25° C, ce qui ne dépasse pas les limites fixées par la Pharmacopée des Etats-Unis. Pour les flacons pleins, des billes de verre ont été ajoutées après chaque prélèvement, afin de maintenir le niveau constant. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau suivant :

LUGOL 5 % d'iode. Préparé le 10 décembre 1946		14 Déc. 1946	16 Déc. 1946	3 Fév. 1947	23 Fév. 1947	26 Fév. 1947	10 Avril 1947
1 Emeri blanc plein	I^2	4.945		4,91	4,88		4,68
	HI	0		0	0		0
2 Emeri jaune plein	I^2	4,93		4,90	4,87		4,68
	HI	0		0	0		0
3 Emeri blanc non plein	I^2		4,93			4,89	4,72
	HI		0			0	0
4 Emeri jaune non plein	I^2		4,90	4,88		4,89	4,71
	HI		0	0		0	0
5 Flacon blanc bouché liège plein	I^2		4,89	4,86		4,73	4,11
	HI		0	0		0	0
6 Flacon jaune bouché liège plein	I^2		4,90	4,70		4,60	4,18
	HI		0	0		0	0
8 Flacon jaune non bouché	I^2		4,93	4,67		4,46	épuisé
	HI		0	0		0	
9 Flacon blanc non bouché	I^2		4,93	4,86		4,80	4,67
	HI		0	0		0	0

La teneur en iode diminue lentement. La diminution est, après quatre mois, plus marquée dans les flacons bouchés au liège, que dans les flacons bouchés à l'émeri, ce qui a été signalé par différents auteurs pour la

teinture d'iode, et plus marquée que dans les flacons non bouchés. Nous n'avons pas constaté l'apparition d'acide iodhydrique, tant dans les flacons jaunes que dans les flacons non colorés.

D'après ces résultats, il semble que l'on puisse recommander de maintenir la solution iodo-iodurée de Lugol, à 5 %, dans des flacons bouchés, comme l'indique la Pharmacopée des Etats-Unis, mais préciser qu'il faut écarter les bouchons de liège. Le verre incolore ne donne pas de meilleurs résultats que le verre jaune.

Dans le « Remington's Practice of Pharmacy » (1941) il est recommandé de conserver le soluté de Lugol, dans des flacons munis de bouchons résistant à la corrosion, placés en lieu frais et à l'abri de la lumière. Cette dernière précaution n'est pas nécessaire, ainsi que nous l'avons constaté, mais la première est importante.

L'indication de techniques officielles d'identification, et de dosage de l'iode et de l'iodure de potassium, ainsi que la recherche de l'acide iodhydrique, paraît désirable en France pour le contrôle des solutés iodo-iodurés.

SOLUTES DE PEROXYDE D'HYDROGENE

SOLUTE OFFICINAL D'EAU OXYGENEE (Codex)

L'Eau oxygénée officinale contient environ 3 % en poids de péroxyde d'hydrogène, ce qui correspond à 10 volumes. L'essai du Codex est assez sévère : le résidu d'évaporation ne doit pas être supérieur à 6 grammes par litre. Il peut contenir des chlorures, sulfates, phosphates de sodium, mais doit être exempt de silice. L'acidité, exprimée en acide sulfurique, ne doit pas dépasser 0 g. 60 par litre (acidimétrie en présence de phénolphtaléïne). Elle ne doit pas renfermer de baryum, d'arsenic et d'acide hydrofluosilicique.

Le titrage doit être effectué par manganimétrie, en milieu sulfurique. L'eau oxygénée doit être conservée au frais, à l'abri de la lumière dans des récipients incomplètement fermés ; l'addition de 0 g. 10 d'acide benzoïque par litre, comme conservateur, est tolérée.

HYDROGEN PEROXYD SOLUTION OU LIQUOR HYDROGENII PEROXYDI

C'est une solution aqueuse contenant de 2,5 à 3,5 de peroxyde d'hydrogène par 100 cm3. Densité : 1,01. Le résidu d'évaporation au bain-marie séché à 110°, ne doit pas être supérieur à 1 g. 50 par litre. La limite d'acidité fixée, par le nombre de centimètres cubes de Na OH N/10 nécessaire pour neutraliser 25 cm3 de solution, en présence de phénolphtaléïne, correspond à 0 g. 49 d'acide sulfurique, par litre. Elle ne doit pas contenir de baryum ni d'arsenic. Un essai limite des métaux lourds est prévu. L'addition de substances stabilisantes organiques, solubles dans un mélange d'éther et de chloroforme, sans précision de leur nature, est tolérée jusqu'à 0 g. 50 par litre. Un essai limite de ces substances est prescrit. Le titrage se fait par manganimétrie, en milieu sulfurique. Elle doit être conservée en récipients clos, à une température inférieure à 35°, et à l'abri de la lumière.

La pharmacopée des Etats-Unis est moins exigente que notre Codex, quant à la teneur en peroxyde d'hydrogène qui peut être seulement de 2,5 % (8,3 volumes environ), quant à la nature du ou des conservateurs ajoutés, et à leur quantité, à la présence d'acide hydrofluosilicique, mais plus exigente pour le résidu sec (1 g. 5 au lieu de 6 g. au Codex), pour la limite d'acidité, et pour les métaux lourds (essai limite).

Le *Soluté concentré de peroxyde d'hydrogène* qui figurait à l'U.S.P. XII a été supprimé de la Pharmacopée.

SOLUTES D'HYDROXYDE DE CALCIUM

EAU DE CHAUX (Codex)

Ce médicament figure au Codex depuis 1837. Son mode de préparation a peu varié dans les diverses éditions. Celui qui figure au Codex actuel présente les lacunes et les imprécisions que le professeur MONNET a signalées en 1936. La quantité de chaux éteinte, récemment préparée, employée (10 g. pour un litre) est très supérieure à celle qui peut passer en solution. Cette chaux est d'abord soumise à un lavage, avec 30 à 40 parties d'eau, afin d'éliminer les sels solubles, qu'elle peut contenir. (Codex). Le lavage est inutile si la chaux répond à l'essai du Codex, qui prévoit en particulier, qu'elle doit être exempte de chlorures, de sulfates et de métaux lourds. Par contre les hydroxydes alcalins qui se rencontrent habituellement dans la chaux, et dont l'élimination justifierait le lavage, ne sont recherchés ni dans la chaux ni dans l'eau de chaux (MONNET).

Le Codex prescrit un contact de plusieurs heures : l'expérience montre qu'une heure suffit largement (MONNET). La solution saturée contient à la température de 15° C 1 g. 69 environ par litre, d'hydroxyde de calcium.

Au Codex de 1937, figure un titrage alcalimétrique de la chaux dont la teneur minima doit être de 1 g. 45/1.000. L'eau de chaux doit être conservée dans des flacons bouchés, contenant toujours un excès de chaux (Codex) précaution absolument indispensable. Il serait utile de recommander également, d'agiter de temps en temps, pour saturer à nouveau la solution de chaux.

CALCIUM HYDROXYDE SOLUTION (U.S.P.)

Trois grammes seulement de chaux par litre d'eau distillée froide sont employés, quantité qui est encore nette-

ment en excès. Aucun lavage de la chaux n'est prescrit: c'est donc une eau première. Le temps de contact est d'une heure, pendant lequel on doit agiter fréquemment et vigoureusement. La solution obtenue doit contenir, à la température de 25° C, au moins 1 g. 40 de chaux par litre. Elle doit être conservée dans des flacons bien bouchés, en présence de l'excès de chaux.

La Pharmacopée indique des réactions d'identité faciles et un titrage alcalimétrique sur 50 cm3, avec de l'acide chlorhydrique N/10, ainsi que la recherche des hydroxydes alcalins et de leurs carbonates ; cette recherche des hydroxydes est assez curieuse puisqu'elle n'est pas prévue pour la chaux employée et que la solution de chaux américaine est une solution première: mieux vaudrait la prévoir pour la chaux.

Il faut remarquer qu'aucune des deux pharmacopées n'indique la conservation en lieu frais, précaution importante pourtant dans les pays de température élevée, comme l'indique M. MONNET. La chaux est moins soluble à chaud qu'à froid, mais l'U.S.P. XIII, prescrit l'emploi d'eau *froide* pour la préparation.

La méthode américaine de préparation du soluté de chaux est plus précise que celle du Codex. La recherche des hydroxydes et des carbonates alcalins, complète heureusement le dosage alcalimétrique qui ne renseigne pas sur la nature de la substance alcaline présente.

La teneur minimum en chaux exigée, paraît faible mais correspond sensiblement à la saturation à 25° C.

ACIDE CHLORHYDRIQUE DILUE

Les acides chlorhydriques dilués des deux pharmacopées sont au dixième, poids pour poids (10 g. pour 100 g.) au Codex ; poids pour volume (10 g. pour 100 cm3) à l'U.S.P. XIII. Ils doivent satisfaire à des essais qui sont sensiblement les mêmes.

SOLUTES D'AMMONIAQUE

L'*AMMONIAQUE OFFICINALE* (Codex) doit contenirnir au moins 20, 18 % de gaz ammoniac, et doit satisfaire à certains essais limites de pureté, relatifs aux chlorures, sulfates, plomb, fer, carbonates, bases organiques, substances fixes. Elle ne doit pas renfermer de calcium ni de sulfures. Elle doit être conservée dans des flacons munis de bouchons de verre.

La *STRONG AMMONIA SOLUTION* ou *LIQUOR AMMONIAE FORTIS (U.S.P. XIII)* est plus concentrée en gaz ammoniac (de 27 à 29 %). Elle doit répondre à des essais différents de ceux du Codex. Limites de substances non volatiles, métaux lourds, substances facilement oxydables par le permanganate de potasse. La détermination de la teneur en NH3 est indiquée. Elle doit être conservée en récipients clos, à une température ne dépassant pas 25° C. Des précautions spéciales sont prescrites pour la manipulation des flacons qui la contiennent, afin d'éviter l'inhalation de vapeurs.

Ces deux préparations constituent surtout des produits de base, plutôt que des médicaments. Ils servent à préparer : l'*AMMONIAQUE OFFICINALE DILUEE du CODEX* et la *DILUTED AMMONIA SOLUTION* ou *LIQUOR AMMONIAE DILUTUS* qui sont des solutions aqueuses à 10 % de gaz ammoniac, préparées à partir de solutions fortes et devant répondre aux mêmes essais que celles-ci.

Etude comparative des solutés aqueux inscrits au Codex et au N.F.

La BORIC ACID SOLUTION N.F. est à 5 g. pour 100 cm3. Cette concentration élevée qui avoisine la saturation, rend nécessaire la conservation à une température supérieure à 20° pour prévenir la cristallisation. Elle doit être diluée pour les usages ophtalmologiques,

avec un égal volume d'eau distillée stérile. (COOK and MARTIN). Notre soluté est préférable, et sa teneur en acide borique (3 %) correspond à l'isotonie au liquide lacrymal.

La DILUTED SODIUM HYPOCHLORITE SOLUTION N.F. est obtenue par mélange de 1.000 cm3 de solution d'hypochlorite de sodium U.S.P., et de 5.000 cm3 d'eau distillée froide, auxquels on ajoute 40 cm3 d'une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium. On procède alors à une vérification de neutralité, sur 20 cm3 de solution, en projetant à la surface du liquide de la phénolphtaléïne pulvérisée ; si le mélange est toujours alcalin, on ajoute encore de la solution de bicarbonate, et, après avoir mêlé, on recommence l'essai, ainsi de suite, jusqu'à ce que la phénolphtaléïne ne donne plus de coloration rouge. Le soluté est alors titré, puis, ajusté, avec de l'eau distillée, de façon à ce qu'il renferme, 0 g. 48 d'hypochlorite de sodium par 100 cm3 (limites : 0 g. 45 — 0 g. 50, correspondant à 0 g. 43 — 0 g. 48 de chlore actif).

Malgré les précautions prises pour obtenir un soluté neutre, le N.F. indique encore la recherche de l'alcalinité. Il fixe une limite de concentration en matières solides (3 g. pour 100 cm3 au maximum) et prescrit un dosage du chlore par iodométrie.

Notre SOLUTE NEUTRE DILUE D'HYPOCHLORITE DE SOUDE ou SOLUTE DE DAKIN est préparé également à partir d'eau de Javel officinale, de titre non précisé, mais en quantité correspondant à 5 grammes de chlore actif, que l'on dilue jusqu'à 1.000 cm3, avec de l'eau bouillie froide. Le mélange obtenu est neutralisé par addition de 15 grammes de bicarbonate de sodium, et coloré par 0 g. 01 de permanganate de potassium.

Comme aux Etats-Unis, on procède en France à un essai d'alcalinité du soluté définitif, à l'aide de phénol-

phtaléïne. Remarquons à ce sujet, que la méthode de neutralisation du N.F. est bien plus logique que la nôtre ; elle conviendrait d'autant plus à notre soluté de Dakin que les Eaux de Javel employées en France, pour sa préparation, peuvent avoir des titres divers, et, par conséquent, une alcalinité variable qui ne correspond pas forcément à la dose uniforme de bicarbonate ajoutée, bien que celle-ci soit assez élevée. En France le soluté n'est pas ajusté à un titre déterminé ; la teneur en chlore actif doit être comprise entre 4 g. 5 et 5 grammes par litre, ce qui correspond au titre du soluté américain. Le dosage du chlore se fait également par iodométrie.

Le mode de conservation est identique dans les deux pays : flacons bouchés, à l'abri de la lumière et de la chaleur ; mais le Codex reccomande, en outre, de renouveler ce soluté toutes les semaines.

L'ARSENIC and MERCURIC IODIDES SOLUTION N. F. ou Solution de Donovan, contient 1 g. pour 100 centimètres cubes d'iodure d'arsenic et d'iodure de mercure et 0 g. 9, de bicarbonate de sodium. Le soluté Codex est à 1 g. de chaque iodure pour 100 g., mais ne contient pas de bicarbonate. L'addition de bicarbonate a pour but de neutraliser les acides arsénieux et iodhydriques résultant de l'hydrolyse de l'iodure d'arsenic, ce qui retarde la décoloration de la solution. (COOK and MARTIN). Ce soluté dont les essais d'identité (As, Hg, I^2), sont prévus, ainsi que le dosage des deux constituants principaux, doit avoir au plus une teinte jaune pâle, et doit être conservé en récipients bouchés, et à l'abri de la lumière. Il est de mauvaise conservation et ne doit pas être délivré si la couleur est trop foncée. Il peut être régénéré par agitation avec un globule de mercure, ou quelques grains d'arsenic métalloïdique qui fixent l'iode libéré.

Il paraît souhaitable que notre Pharmacopée se mon-

tre plus exigeante pour cette préparation, tant au point de vue de sa conservation qu'au point de vue de ses caractères et de l'essai.

Le Formulaire 47 indique également un « *Soluté triioduré* » ou de Donovan-Ferrari renfermant du triiodure d'arsenic (0 g. 15 %) de l'iodure de Mercure (0,3 %), et un « *Soluté de triiodure d'arsenic* », à 1 %.

L'IODINE SOLUTION N.F. ou LIQUOR IODI contient 2 g. d'iode (limites : 1,8 à 2,2) et 2 g. 4 d'iodure de sodium pour 100 cm3 de solution. Les réactions d'identification, et le dosage des constituants, la conservation, sont les mêmes que pour le soluté iodé fort U.S.P. Ce soluté est beaucoup plus concentré que le soluté iodo-ioduré faible du Codex, dit de TARNIER (iode : 0 g. 15, iodure de potassium : 0 g. 30 %), mais ses indications thérapeutiques sont plus étendues tant à l'extérieur qu'à l'intérieur. Il présente un avantage pour l'application sur les blessures, car il est isotonique au sang. (COOK and MARTIN).

L'AMMONIUM ACETAT SOLUTION N.F. ou LIQUOR AMMONIAE ACETATIS contient 7 g. (limites : 6,5 à 7 g.) d'acétate d'ammomium pour 100 cm3 et de petites quantités d'acide acétique et carbonique. Elle est obtenue par réaction chimique en traitant 5 g. de carbonate d'ammonium par 100 cm3 d'acide acétique dilué, ou bien en mélangeant avec précaution au moment du besoin des volumes égaux d'une solution de carbonate d'ammonium à 5 g. pour 100 cm3 et de l'acide acétique étendu (160 cm3 pour 500 cm3). Ces deux solutions sont stables (COOK and MARTIN). Le produit délivré devant être de préparation récente, la deuxième formule est plus satisfaisante; la préparation renferme encore assez de gaz carbonique pour être agréable au malade (COOK and MARTIN). La solution doit présenter une réaction acide au Tournesol. L'identification de l'acétate et de l'ammonium, est prévue, ainsi que

le dosage de l'ammoniac, libéré par une solution d'hydroxyde de sodium à chaud. La conservation se fait en récipients bien clos.

La seconde formule de préparation donne un excellent produit. La première rappelle celle du Codex, mais on opère à froid et non à chaud. Le Codex indique que la réaction doit être alcaline alors que le produit américain doit être acide. Notre soluté est plus concentré : 18 g. 5 pour 100 g. (d : 1,033).

Le FERRIC CHLORIDE SOLUTION N.F. ou LIQUOR FERRII CHLORIDI doit contenir de 48 à 52,8 pour cent de chlorure ferrique hydraté (6 H2O) et de 3 à 5 pour cent d'acide chlorhydrique. La préparation n'est pas indiquée. Le produit doit répondre à des essais rigoureux : nitrates (moins de 0,1 %), alcalis et matières alcalines (moins de 0,1 %), absence de sels ferreux, de cuivre et de zinc, tolérance pour le plomb (56 par million) dosage de l'acide chlorhydrique libre, et du perchlorure de fer. La conservation de la solution doit se faire en récipients bien clos, à l'abri de la lumière, en évitant une chaleur excessive et continue.

Le CHLORURE FERRIQUE DISSOUS du Codex doit contenir 26 % de sel anhydre, ce qui représente 43,3 pour cent de sel cristallisé à 6 H2O, et ne doit pas renfermer d'acide chlorhydrique libre.

Les essais prévus par notre Pharmacopée sont assez rigoureux, des traces de sulfates, d'arsenic, de métaux lourds et de sels alcalins sont tolérées, mais par contre le produit ne doit contenir ni chlore libre, ni ammoniaque, ni sels ferreux, ni oxychlorure ferrique.

Aucune condition de conservation n'est précisée.

La CHLOROFORM WATER N.F. ou AQUA CHLOROFORMI qui figurait à l'U.S.P. XII est une solution saturée, obtenue par agitation répétée dans laquelle on maintient toujours un excès de chloroforme. Cet excès de chloroforme est séparé par décantation au

moment de la délivrance du produit. Le chloroforme employé est du chloroforme anesthésique. Ce médicament doit être conservé dans des flacons en verre brun, bien bouchés, à l'abri de la lumière.

Cette préparation est donc plus riche en chloroforme que le *Soluté de chloroforme du Codex*. Notre formule paraît préférable, car la suppression de très fines gouttelettes de chloroforme, en suspension dans le liquide est difficile à obtenir par décantation, alors qu'on peut l'obtenir parfaitement par filtration sur papier mouillé comme l'indique le Codex français.

La « LEAD SUBACETATE SOLUTION » N.F. ou LIQUOR PLUMBI SUBACETATIS contient du sous- acétate de plomb, approximativement (CH3 CO2)2 Pb, Pb (OH)2, représentant au moins, 22 g. 5 de Pb pour 100 cm3. Elle est obtenue comme notre EXTRAIT DE SATURNE. A chaud (ébullition de 30 minutes) ou à froid (contact de 7 jours, avec agitation fréquente), mais elle est moins riche en plomb. La réaction est alcaline au tournesol, mais non à la phénolphtaléïne. On doit rechercher les produits alcalins, le cuivre et le fer et doser le plomb. Le Codex indique seulement la recherche du cuivre et du fer, avec tolérance pour ce dernier.

Par dilution avec de l'eau distillée (35 cm3 pour un filtre) on prépare la « *Diluted Lead Subacetate Solution* » N.F. Cette dernière solution qui contient 0,7 à 0,8 de plomb pour 100 cm3 rappelle notre *Eau blanche*, ou *Lotion à l'Acétate de Plomb* mais c'est un liquide limpide et plus riche en plomb.

Etude de quelques solutés aqueux particuliers à la pharmacopée des Etats-Unis et au N.F.

AMARANTH SOLUTION ou *LIQUOR AMARANTHI*

C'est une solution aqueuse à 1 g. pour 100 cm3 d'amaranthe, sel trisodique de l'acide 1 (4 sulfo-1 naphtylazo) 2 naphtol 3 - 6

disulfonique, matière colorante rouge, autorisée pour la coloration des aliments et des médicaments.

RINGER'S SOLUTION ou LIQUOR RINGER

C'est un soluté isotonique des trois chlorures, de sodium (0 g. 86 %) de potassium (0 g. 030 %) et de calcium (0 g. 033 %), dans l'eau distillée et récemment bouillie, (N° 1). Elle peut être stérilisée à l'autoclave (soluté n° 2). C'est une solution isotonique au plasma sanguin qui a son équivalent en France dans certaines préparations spécialisées, et dans le soluté de Ringers du Formulaire 1947. Ce dernier renferme, outre les trois chlorures, du bicarbonate de sodium et du glucose.

ANTICOAGULANT SODIUM CITRATE SOLUTION OU LIQUOR SODII CITRATIS ANTICOAGULANS

Solution à 25 grammes de citrate trisodique et 9 grammes de chlorure de sodium pour 1,000 cm3 d'eau distillée filtrée soigneusement jusqu'à obtention d'une solution très claire. Elle peut être stérilisée à l'autoclave si c'est nécessaire. Pour la voie parentérale, on doit préparer le soluté avec l'eau pour injection.

POTASSIUM HYDROXYDE SOLUTION N.F. OU LIQUOR POTASSII HYDROXYDI

Contient 5 grammes (limites : 4 g. 5 à 5 g. 5) d'hydroxyde de potassium pour 100 cm3. Elle est employée occasionnellement après dilution comme antiacide gastrique. L'HYDROXYDE DE POTASSIUM DISSOUS CODEX 1937 est plus concentré (10 g. pour 100 g. de solution). C'est un réactif et non un médicament.

DILUTED PHOSPHORIC ACID N.F.

Il est préparé à partir d'acide phosphorique N.F. (85 à 88 % de PO4 H3. Il renferme 10 g. d'acide pour 100 cm3 et correspond sensiblement à notre ACIDE PHOSPHORIQUE DILUE (Codex 1937) à 10 g. pour 100 g.

Ce liquide est justiciable des essais de l'acide phosphorique. Au Codex aucun essai n'est prévu, pas même le titrage de l'acide.

BENZALKONIUM CHLORIDE SOLUTION OU LIQUOR BENZALKONIDII CHLORIDI

Solution dont le titre, non indiqué à l'U.S.P. XIII varie suivant, l'usage envisagé de 1 pour 1.000 à 1 pour 40.000. Elle est à base d'un bactéricide et bactériostatique synthétique énergique, le chlorure de benzalkonium, mélange d'alkyl diméthyl benzyl ammonium (alkyl C8 H14 à C18 H24).

En France, quelques formules de bactéricides à base d'ammoniums quaternaires ont été introduites récemment sous forme de spécialités ou de produits sous cachet.

ETHYLENE DIAMINE SOLUTION OU LIQUOR ETHYLENE DIAMINE

Cette solution contenant 67 à 71 % d'éthylène diamine, et qui doit répondre à des essais rigoureux, est employée pour la stabilisation de l'Aminophylline Injection U.S.P.

PHENOLATED WATER N.F.

A 2/100 de phénol (limites : 1,8 à 2,3). Elle correspond à notre SOLUTE DE PHENOL et à celui de la Convention Internationale de 1902. Le phénol est dosé par iodométrie (dosage en retour).

PHENOLATED IODINE SOLUTION N.F.

Elle est obtenue par mélange de 15 cm3 de solution iodée forte, de 6 cm3 de phénol liquide, de glycérine et d'eau distillée. La solution obtenue est exposée dans des récipients en verre, solidement bouchés, à la lumière du soleil, ou chauffée à une température ne dépassant pas 70° C, jusqu'à décoloration ce qui indique que le phénol et l'iode sont entièrement combinés, sous forme de triiodophénol.

A utiliser pur comme bactéricide et fongicide.

SODIUM ARSENIATE SOLUTION N.F.

Elle est à 1 % d'arseniate de sodium sec séché au préalable à 150° jusqu'à poids constant, dans l'eau distillée. Cette solution légèrement alcaline au tournesol doit répondre aux essais des arséniates. On ne doit pas la confondre avec la « Solution d'arseniate de sodium » à 1/1.000 ou « Pearson's Solution of

arsenica » non officielle en Amérique mais figurant en France au Formulaire 1947 sous la même dénomination avec une teneur en arséniate de soude encore plus faible (0,166 pour 100 g.) soit 1/600.

SODIUM PHOSPHATE SOLUTION N.F.

C'est une solution aqueuse de phosphate de soude desséché (40 pour cent) glycérinée à 15 % pour éviter le développement des microorganismes, et acidifiée à l'acide citrique, pour empêcher la cristallisation du phosphate de sodium. Du phosphate de sodium cristallisé peut être substitué au sel desséché.

Ce soluté doit avoir une densité de 1,385 à 25° C et être légèrement acide au tournesol. Le N.F. prescrit un dosage volumétrique du phosphate de sodium. Il doit être conservé en flacons bouchés à une chaleur modérée pas inférieure à 22°.

Au Formulaire 47 il existe un « Soluté phosphorique de Joulie » renfermant 136 g. de phosphate de sodium et 68 g. d'acide phosphorique que l'on peut rapprocher du soluté américain.

MERBROMIN SOLUTION

C'est une solution aqueuse à 2 % de mercurochrome (limites : 1,8 à 2,2).

Le SOLUTE DE MERCURESCEINE du Formulaire 47 est également à 2 % de produit actif dissous dans l'eau distillée.

Le nombre des solutés aqueux inscrits au Codex, est donc bien plus important que celui de la pharmacopée des Etats-Unis, mais avec les solutions du N.F. on peut dire que le nombre des solutés aqueux officiels aux U.S.A. est plus grand qu'en France.

Les renseignements fournis sur ces médicaments, sont par contre plus nombreux dans l'U.S.P. XIII.

Le mode de préparation est indiqué dans les deux pharmacopées, solution simple ou réaction chimique (soluté d'arsénite de potassium). Mais les caractères organoleptiques, les réactions d'identification, la recherche des impuretés ou des produits d'altération précisés pour la plupart des solutés U.S.P. ne sont que rarement mentionnés dans le Codex. Dans notre pharmacopée

figurent toutefois un essai pour le soluté de Dakin et pour l'eau oxygénée officinale.

Le dosage des principes actifs, prescrits pour tous les solutés américains, est chimique, volumétrique le plus souvent, ou pondéral dans certains cas ; il est quelquefois biologique. Parmi les solutés français, un dosage volumétrique est indiqué pour l'eau de chaux, la liqueur de Fowler, l'eau oxygénée officinale, la liqueur de Dakin.

Quant au mode de conservation, il figure d'une façon constante dans l'U.S.P. : en flacons bouchés, dans la majorité des cas, colorés, pour les substances altérables ; à la lumière, et à une température maxima, s'échelonnant entre 25° et 35° C, lorsque les principes actifs sont volatils.

Au Codex, au contraire, les précautions de conservation, ne sont mentionnées que pour quelques solutés, dont le principe actif est particulièrement volatil (soluté d'eau oxygénée), ou bien, altérable à la lumière (adrénaline), ou sous l'action de l'acide carbonique de l'air (eau de chaux, acétate basique de plomb dissous) ou sous diverses influences (hypochlorite de sodium).

Les solutés aqueux injectables

ETUDE COMPARATIVE GENERALE

Sous la dénomination de « Solutés aqueux injectables », figurent au Codex vingt-trois solutés, ayant pour véhicule l'eau distillée, ou l'eau bidistillée, auxquels il faut ajouter quatre préparations aqueuses injectables, opothérapiques : trois solutés et une suspension.

Les Formulaires 47 et 48 indiquent en outre cinquante deux formules de solutés aqueux injectables (34 au Formulaire 47, et 18 au Formulaire 48), préparés avec de l'eau distillée ou avec du soluté isotonique de chlorure de sodium.

Les « Injections » de la pharmacopée américaine (édition XIII) au nombre de quarante-trois, classées d'après le nom du produit de base, comprennent :

— 33 solutions aqueuses,

— 6 solutions opothérapiques dont une peut être huileuse,

— 1 solution hydro-alcoolique (digitale) et

— 3 solutions hydro-alcooliques ou hydro-glycéro-alcooliques (digitoxin, digoxin et lanatoside C).

En outre il faut citer cinq solutions aqueuses stériles injectables, inscrites à l'U.S.P. XIII, et les vingt-quatre « Ampuls » du N.F. VIII.

Si l'on excepte les préparations injectables opothérapiques, non étudiées, et les solutions alcooliques envisagées par ailleurs, c'est trente-huit solutés aqueux qui sont inscrits à l'U.S.P. et vingt-quatre au N.F. contre vingt-trois seulement au Codex.

Parmi ces solutés aqueux injectables, nous distinguerons :

— les solutés figurant aux deux pharmacopées,
— les solutés figurant au Codex et au N.F.,
— les solutés particuliers à l'U.S.P. XIII et au N.F.

Solutés aqueux figurant aux deux Pharmacopées

Soluté injectable d'adrénaline	Epinephrine Injection
» » de caféïne.	Cafeïne and Sodium Benzoate Injection
» isotonique de chlorure de sodium	Isotonic Sodium Chloride Injection
» injectable de chlorhydrate d'émétine ..	Emetine Hydrochloride Injection
» injectable de chlorhydrate de morphine	Morphine Injection
» isotonique de glucose.	Dextrose Injection
» injectable de chlorhydrate de quinine et d'éthylurethane ...	Quinine and Urethane Injection

Solutés aqueux injectables figurant au Codex et au N.F.

Soluté injectable de cacodylate de sodium.....	Sodium Cacodylate Ampuls
» injectable de procaïne et d'adrénaline ..	procaïne Hydrochloride Ampuls
» injectable de salicylate de sodium.....	Sodium Salicytate Ampuls

Solutés aqueux injectables spéciaux à la Pharmacopée Américaine

Aminophylline Injection,
Anticoagulant Sodium Citrate Solution n° 3,
Anticoagulant Sodium Citrate Dextrose Solution,
Antimony Sodium Thioglycollate Injection,
Bismuth Potassium Tartrate Injection,
Calcium Gluconate Injection,
Carbachol Injection,
Dextrose and Sodium Chloride Injection,

Ergonovine Malleate Injection,
Histamine Phosphate Injection,
Iodopyracet Injection,
Menadiène Sodium Bisulfite Injection,
Mercurophylline Injection,
Mersalyl and Theophylline Injection,
Methacholine Chloride Injection,
Neostigmine Methylsulfate Injection,
Nicotamide Injection,
Ouabaïne Injection,
Papaverine Hydrochloride Injection,
Phenolsulfonephtaleïne Injection,
Picrotoxin Injection,
Riboflavin Injection,
Ringer's Solution n° 3,
Ringer's Solution lactated,
Sodium Ascorbate Injection,
Sodium Lactate Injection,
Sodium Morrhuate Injection,
Sulfobromophtaleïne Sodium Injection,
Thiamine Hydrochloridi Injection.

Le nombre des solutés aqueux injectables de l'U.S.P. XIII, l'emporte sur celui du Codex 1949 (38 contre 23), mais sur ces 38 solutés, 29 sont particuliers à l'U.S.P. Si parmi ces derniers, certains n'ont pas d'équivalent courant en France, on ne peut manquer d'être surpris que des solutés injectables d'ouabaïne, de gluconate de calcium, d'histamine etc... ne soient pas officinaux, et que beaucoup d'autres fassent l'objet de préparations spécialisées.

Solutés aqueux injectables spéciaux au N.F.

Calcium Chloride Ampuls,
Calcium Levulinate Ampuls,
Ephedrine Sulfate Ampuls,
Ferric Cacodylate Ampuls,
Ferric Ammonium Citrate green ampuls,
Magnesium Sulfate Ampuls,
Magnesium Succinimide Ampuls,
Methenamine Ampuls,
Quinine Dihydrochloride Ampuls,
Quinine and Urea Hydrochloride Ampuls,
Sodium Indigotin Disulfonate Ampuls,
Sodium Iodide Ampuls,
Sodium Salicylate and Iodide Ampuls,

Sodium Salicylate and Iodide with Colchicine Ampuls,
Sodium Thiosulfate Ampuls,
Stibophen Ampuls,
Strophantin Ampuls.

Nous ferons les mêmes remarques que pour les solutés particuliers à l'U.S.P. XIII. Si certaines préparations ne figurent pas dans notre arsenal thérapeutique habituel, plusieurs autres sont usitées en France.

Nous allons étudier, comparativement et d'un point de vue général, les véhicules, la préparation des solutés, les méthodes de stérilisation, les récipients et la présentation.

LE VEHICULE

Les solutés injectables du Codex 1949, sont préparés ordinairement, avec de l'eau distillée, répondant aux essais déjà mentionnés. Pour les solutés de caféïne et de quinine, il faut employer de l'eau distillée bouillie et refroidie ; pour celui d'adrénaline, l'eau bidistillée est prescrite, ainsi que l'isotonisation par le chlorure de sodium (0,8 %). Enfin pour le soluté de procaïne et adrénaline, le solvant est constitué par du soluté isotonique de chlorure de sodium à 0,9 %. En ce qui concerne l'eau distillée neutre et l'eau bidistillée, servant de véhicule, il est signalé au Codex qu'elles doivent être récemment préparées, et que le pH doit être compris entre 6 et 8.

La recherche des substances pyrogènes est prescrite pour les solutés injectables présentés en ampoules ou flacons d'une capacité supérieure ou égale à 125 cm3, ou portant l'indication « apyrogènes » mais aucune indication n'est donnée, quant à l'obtention d'une eau distillée apyrogène, ou de solutés apyrogènes.

La pharmacopée américaine est plus exigente : elle prescrit l'emploi, soit de l'eau distillée spéciale, dite « Aqua pro injectione », « Water for injection », soit de la solution stérilisée isotonique, de chlorure de sodium,

soit encore de la solution stérilisée isotonique des trois chlorures, Ringer's solution. Mais quel que soit le véhicule employé, ou la capacité des récipients, les solutés aqueux injectables doivent satisfaire au « Test des Pyrogènes » de la Pharmacopée.

Aqua pro Injection — Water for Injection.

L'eau distillée destinée à la préparation des solutés injectables, U.S.P. XIII, est de l'eau fraîchement distillée et stérilisée ; la distillation et la stérilisation ne doivent pas remonter à plus de 24 heures. Si l'eau n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée — mais jamais plus de 24 heures — à une température inférieure ou supérieure, à celle qui favoriserait le développement de bactéries, ou l'altération de l'eau. On ne doit pas ajouter d'agent bactériostatique ou d'autres substances. Il y a toujours intérêt (National Formulary) à utiliser cette eau, ou à la stériliser dans les deux heures qui suivent sa distillation. (COOK and MARTIN). Sa préparation n'est pas précisée dans la Pharmacopée, mais comme il importe qu'elle soit exempte de substances pyrogènes, il faut prendre de grandes précautions lors de la distillation ; COOK et MARTIN recommandent que la distillation soit conduite lentement, afin d'éviter tout entraînement mécanique des pyrogènes, et dans des appareils spéciaux, en verre de préférence. Le distillat doit être récolté dans des récipients exempts de pyrogènes, et pour cela, préalablement nettoyés et rincés soigneusement, avec de l'eau fraîchement distillée, ou avec de l'eau pour injection et de préférence stérilisée. (U.S.P.).

Pour éviter toute contamination extérieure, les récipients remplis sont bouchés ou scellés, et stérilisés, le plus rapidement possible, au plus tard dans les 24 heures qui suivent la distillation. L'eau distillée et stérilisée, peut être placée dans de grands récipients, à la condi-

tion que l'air qui pénètre soit filtré sur un tampon de coton. La stérilisation doit être faite de préférence à l'autoclave, à :

115° 5 pendant 30 minutes,
121° 5 pendant 20 minutes,
126° 5 pendant 15 minutes.

L'eau pour injection doit satisfaire aux essais physiques et chimiques de l'eau distillée, déjà décrits, et en plus au test de limpidité, au test des pyrogènes et aux tests de stérilisation. Le chlorure de sodium employé pour rendre l'eau isotonique doit être exempt de pyrogènes.

Recherche des substances pyrogénes.

L'absence de substances pyrogènes dans l'eau distillée ou les solutés aqueux, se vérifie en injectant un certain volume de ces préparations à des lapins. Ceux-ci ne doivent pas présenter d'hyperthermie dans les conditions de l'essai. Cet essai rappelle le « Pyrogen Test » de l'U.S.P. XIII.

Le poids des lapins, mâles ou femelles, doit être au moins de 2 kg. La mise en observation préalable de l'animal, dure également une semaine, mais la détermination de la température rectale de chaque animal, est effectuée, pendant cette période, tous les deux jours, par quatre prises de température, à une heure d'intervalle chacune. L'animal est rejeté si la température normal est trop élevée, comme l'indique l'U.S.P. Par contre, le Codex fait rejeter les lapins, ne présentant pas une sensibilité normale, à l'égard des substances pyrogènes, sensibilité déterminée par un essai préalable.

Les conditions de préparation du matériel nécessaire, et la technique de la recherche des pyrogènes, sont soigneusement précisées : un premier essai est pratiqué sur trois lapins seulement, dont la température, vérifiée avant l'expérience, ne doit pas dépasser de + 0° 5

la température moyenne de chaque animal, déterminée antérieurement. Cette température qui ne doit pas varier de plus de 0° 2 en vingt minutes, représente la température témoin pour chaque animal.

L'injection est également de 10 cm3 par kilo de poids d'animal, de la solution portée à 37°, et rendue isotonique, par une solution concentrée et apyrogène de chlorure de sodium. Après l'injection faite dans les 15 minutes qui suivent la dernière prise de température, la température est notée, 1 heure, 1 h. 30, 2 heures et 3 heures, après l'injection. Si deux animaux sur trois, présentent une élévation de température de 0° 6 au moins, l'essai est positif. L'essai est considéré comme douteux, si un animal sur trois, présente une élévation de température de 0° 6, ou si la somme des élévations de température pour les trois, est de 1° 4 au moins. L'essai est alors recommencé sur cinq animaux ; il sera considéré comme positif, si deux des cinq animaux présentent une élévation de température, égale ou supérieure à 0° 6, sinon l'essai sera satisfaisant.

L'essai de notre pharmacopée est donc aussi détaillé et aussi sévère que celui de l'U.S.P. XIII, et les conditions de sa réalisation sont tout aussi précises.

Les animaux utilisés peuvent servir à d'autres essais, mais après une mise au repos d'au moins 48 heures, ce qui est prévu dans les deux pharmacopées.

Le temps nécessaire pour que le thermomètre atteigne le maximum, doit être déterminée avant l'essai.

LA PREPARATION DES SOLUTIONS

Les indications du Codex sont extrêmement succinctes. Les quantités de produits et de solvant sont cependant indiquées, tandis que dans l'U.S.P. XIII, les formules figurent rarement ; la ou les concentrations usuelles sont mentionnées à la fin des monographes. Les limites de variations en principes actfs sont précisées. Donc dans

l'un et l'autre pays, la dissolution des substances actives, doit se faire dans les conditions usuelles, par solution simple à froid, avec ou sans mortier, plus rarement à chaud, directement, ou par addition d'une substance intermédiaire (benzoate de soude pour la caféïne, éthyluréthane pour le chlorhydrate de quinine). La solution peut être rendue isotonique, par addition de chlorure de sodium (8 g. ou 9 g. par litre selon les cas). Ce sel devrait être traité, pour éliminer les substances pyrogènes, ce que prévoit l'U.S.P. XIII.

Pour les solutés du Codex, à base d'émétine, de morphine, de chlorhydrate de morphine et bromhydrate de scopolamine, l'isotonie, d'ailleurs falcultative, peut être réalisée par addition de 0 g. 75 pour 100 cm3, de chlorure de sodium ; pour le soluté d'adrénaline, il faut utiliser 8 g. pour mille de sel.

L'addition d'un conservateur, dont la nature est précisée, est indiquée au Codex, pour les solutés d'adrénaline, d'apomorphine, de procaïne, et d'adrénaline. De l'acide est ajouté au soluté de sulfate de strychnine composé pour stabiliser la solution.

La pharmacopée des Etats-Unis autorise l'addition, aux préparations injectables, de substances adjuvantes, stabilisatrices et bactériostatiques, sans en fixer la nature. Les substances ne doivent pas avoir d'action néfaste ou toxique aux concentrations employées. Elles ne doivent pas modifier l'effet thérapeutique du médicament, ni apporter de perturbation dans la réalisation des différents essais ou tests. L'emploi de produits de conservation ou autres substances additionnelles, doit être surveillé, spécialement dans les injections administrées à dose supérieure à 5 cm3, ainsi que pour les injections autres qu'intramusculaires, intradermiques, ou sous-cutanées.

Les agents bactériostatiques doivent être ajoutées à des concentrations susceptibles d'empêcher le dévelop-

pement de tout microorganisme. Cette addition n'exclue pas la stérilisation. Elle doit être réalisée dans les injections d'une dose, préparées par filtration (procédé F) par manipulation aseptique (procédé H) ou par tyndallisation (procédé E). Pour les récipients contenant plusieurs doses, l'addition d'un produit antiseptique est indispensable, quel que soit le mode de stérilisation employé, et sauf indication contraire de l'U.S.P.

En dehors des précautions habituelles de filtration, nécessaires pour l'obtention de solutions parfaitement limpides, et bien qu'aucune indication ne soit inscrite à la pharmacopée des U.S.A., il est nécessaire de n'employer que du matériel soigneusement lavé et rincé, avec de l'eau fraîchement distillée, pour éliminer les substances pyrogènes qui peuvent le souiller.

Les solutés injectables U.S.P. doivent être mis en flacons ou en ampoules, que l'on bouche ou scelle, et que l'on stérilise de préférence dans la journée. Si cela n'est pas possible, et à moins que l'injection ne soit pas additionnée d'une substance antiseptique, ou stérilisée par l'un des procédés habituels, elle doit être conservée dans des récipients ne contenant pas plus que la dose nécessaire pour une journée, et maintenue à une température inférieure à celle qui provoque une altération du produit, ou un développement bactérien.

Dans les deux pharmacopées, la concentration en substances actives, est rapportée au volume, et non au poids, comme pour les autres médicaments liquides du Codex.

METHODES DE STERILISATION

Les solutés injectables doivent toujours être stériles. Au Codex, pour chacun d'eux, est indiqué le procédé à employer, la température et la durée de stérilisation. La stérilisation à l'autoclave, la tyndallisation et le B.M. à 100° sont les seuls procédés retenus.

La stérilisation à l'autoclave qui est évidemment le procédé de choix, se fait à une température et pendant un temps que la Commission du Codex s'est efforcée à uniformiser (Codex 1949).

100° pendant 30 minutes en vapeur fluente :

Apomorphine.

110° pendant 20 minutes :

Cacodylate de sodium, caféïne, cyanure de mercure, chlorhydrate de morphine, chlorhydrate de quinine-uréthane, glucose isotonique, glucose hypertonique.

120° pendant 15 minutes :

Chlorure de sodium isotonique, chlorure de sodium hypertonique, chlorure de sodium et sulfate de sodium.

La tyndallisation à 70°, sans précision de la durée et du nombre de chauffages (sauf pour les solutés de caféïne), mais comportant le plus souvent trois chauffages d'une heure au moins, trois jours de suite, est prescrite pour les solutés injectables d'adrénaline, d'adrénaline et novocaïne, de sulfate d'atropine, de carbonate acide de sodium, de chlorhydrate d'émétine, de chlorhydrate de morphine, de bromhydrate de scopolamine, de salicylate de sodium, de salicylate de sodium et glucose, de sulfate de spartéïne, de sulfate de strychnine simple et composé.

Pour les solutés de caféïne qui peuvent être stérilisés à l'autoclave ou par tyndallisation, le nombre de chauffages est de trois.

Pour le procédé de stérilisation par chauffage au B.M. à 100°, la durée de l'opération est fixée à une demi-heure.

La pharmacopée américaine est à la fois plus et moins exigeante que le Codex ; en effet, si le mode de stérilisation est indiqué dans chaque monographie, on peut lui substituer un autre procédé, à condition qu'il fournisse un soluté non altéré répondant aux exigences de la pharmacopée.

Les techniques générales sont décrites aux annexes:

deux procédés généraux sont admis pour les solutés aqueux injectables : les procédés C et F.

Le procédé C est la stérilisation à l'autoclave par la vapeur d'eau sous pression dans les conditions ci-après :

115° 5 sous une pression de 10 pounds (4 kg. 500) pendans 30 minutes,

121° 5 sous une pression de 15 pounds (6 kg. 800) pendant 20 minutes,

126° 5 sous une pression de 20 pounds (9 kg.) pendant 15 minutes.

Le temps de stérilisation est donc plus long que celui prévu dans notre pharmacopée.

Le procédé F est le procédé par filtration bactériololique. Dans ce cas les préparations doivent être additionnées d'un agent bactériostatique et le remplissage des ampoules doit être fait aseptiquement.

Pour les solutions plus altérables, il est prescrit le procédé D1 ou F (adrénaline, strophantine, ouabaïne, chlorhydrate d'émétine), ou F seulement (digitaline, sulfobromophtaléïne), ou D seulement (mercurophylline).

Le procédé D1 est une stérilisation par la chaleur humide à 100°, par exposition à la vapeur fluente dans divers stérilisateurs, tels que le stérilisateur d'Arnold. La durée de l'exposition n'est pas indiquée. Elle doit être « prolongée » indique la Pharmacopée, mais le plus souvent, on opère par chauffage discontinu dans le même stérilisateur, pendant un temps qui varie de 30 à 60 minutes pour chaque chauffage répété au moins trois fois de suite. Pendant l'intervalle des chauffages, les objets doivent être conservés à la température de la chambre, ou dans une étuve maintenue à la température du corps ; c'est en somme une tyndallisation à 100°. La tyndallisation à plus basse température n'est indiquée comme éventuelle que pour un seul soluté de la pharmacopée américaine, celui de chlo-

rhydrate d'émétine, pour lequel on ne doit pas dépasser 65°. Elle est toutefois prévue aux annexes sous le nom de procédé E (inspissation) entre 60° et 80°, pendant une période de 4 à 7 jours ; mais dans tous les cas où ce procédé est utilisé, il faut ajouter un agent bactériostatique, à une concentration suffisante. Ce procédé n'est pas considéré comme une méthode sûre de stérilisation, et la filtration bactériologique doit lui être substituée toutes les fois que cela est possible.

D'autres procédés peuvent être utilisés :

Le procédé A par chauffage direct, prescrit pour le soluté de Mersalyl et théophylline.

La stérilisation par l'eau bouillante (procédé D2) n'est pas exclue pour les solutions qui sont altérées par un température supérieure à 100° : on immerge les ampoules dans l'eau que l'on maintient 30 ou 60 minutes à 100°, et l'on répète cette opération trois jours de suite, en maintenant les récipients, pendant les intervalles de chauffage, à la température ambiante ou à une température de 37°. Un seul chauffage à 100° pendant 30 minutes, peut être admis si la solution est additionnée d'une substance bactériostatique.

LES RECIPIENTS

Le Codex recommande l'emploi d'ampoules de verre, pour la conservation des solutés injectables. Elles sont généralement de forme cylindrique, avec deux extrémités effilées, ou une seule (ampoule-bouteille). Ce sont parfois des tubes ou flacons, obturés à l'aide de capuchons de caoutchouc. Ces récipients doivent être en verre incolore, afin de pouvoir s'assurer à tout moment, de la limpidité et de l'état de conservation du liquide.

Leur capacité est de 1, 2, 3, 5 ou 10 cm3, pour les solutions usuelles, de 60, 125, 250 ou 500 cm3, pour les solutions salées ou glucosées. Pour certains solutés du Codex, la capacité des ampoules à employer est pré-

cisée : 10 cm3 pour celui de salicylate de sodium et glucose, 50, 100, 250 et 500 cm3 pour le soluté de bicarbonate de sodium. Dans tous les cas, les ampoules doivent renfermer un volume de solution un peu supérieur à celui à injecter, afin de permettre le retrait total de ce dernier.

Le Codex 1937, indiquait un essai de la verrerie, qui a été modifié par l'arrêté du 31 décembre 1946, et par l'arrêté du 31 mars 1949, et qui porte désormais le nom d' « Essai de résistance hydrolytique des ampoules et flacons ». Il figure au Codex 1949, et consiste en la vérification de la neutralité, en la recherche du plomb et de l'arsenic, et en la détermination des matières solubles, cédées à l'eau. La résistance hydrolytique absolue du verre, est définie comme la résistance d'une ampoule à deux pointes de 1 cm3, et de 7 à 8 mm. de diamètre. Elle doit être garantie par l'emploi d'un filet, dans les verres destinés à la fabrication des ampoules.

On remplit un nombre suffisant d'ampoules ou de flacons, avec de l'eau bidistillée, récemment préparée, et d'un pH compris entre 6 et 7, pour obtenir, après stérilisation à l'autoclave, à 144°, pendant une heure, un volume de liquide voisin de 250 cm3. L'alcalinité cédée au verre, déterminée sur 100 cm3 de liquide, par une solution N/100 d'acide sulfurique, en présence de bleu de bromothymol, comme indicateur, ne doit pas être supérieure à 1 cm3 de solution acide. Comme témoin de virage, on ajoute la même quantité de réactif indicateur à 100 cm3 d'eau bidistillée, ayant servi à remplir les ampoules.

L'arsenic est recherché sur 5 cm3 de liquide, chauffé pendant 30 minutes au B.M. bouillant, avec un égal volume de réactif hypophosphoreux ; aucune coloration brune ne doit apparaître.

Le plomb est recherché par le monosulfure de sodium, en présence d'acide chlorhydrique, sur 10 cm3 de liquide (pas de coloration brune).

Enfin, les matières fixes solubles cédées à l'eau sont déterminées par évaporation, à 100-105°, de 100 cm3 de liquide, jusqu'à poids constant, dans une capsule à fond plat, à bords verticaux, de 7 cm de diamètre, et déduction du résidu d'évaporation de 100 cm3 d'eau bidistillée ; la différence de poids ne doit pas dépasser 0 g. 005.

Le Codex, à l'article « Ampoules », spécifie que ces récipients doivent être stérilisés, mais le procédé n'est pas indiqué. Il faut entendre, sans doute, que l'opération doit précéder le remplissage, précaution précisée pour les solutés de chlorure de sodium et de glucose.

A la pharmacopée américaine, un chapitre spécial des annexes est réservé aux récipients pour injections. Ils doivent être en verre transparent, ni coloré ni « clouded » à moins que le contenu ne soit altérable à la lumière, et, même dans ce cas, il esr recommandé d'employer du verre incolore, mais de placer le récipient dans une enveloppe opaque. Ainsi, on peut toujours observer, facilement l'aspect du contenu, comme pour les solutés Codex.

Pour les solutés aqueux injectables, il faut distinguer quatre types de récipients en verre, classés d'après l'alcalinité et la quantité de matières solubles qu'ils peuvent céder à l'eau.

Les récipients du type I, de toutes capacités, ne doivent pas exiger plus de 0 cm3 6 d'acide sulfurique N/50, en présence de rouge de phénol, pour la neutralisation de 10 g. de poudre de verre, provenant d'un échantillon moyen, lavé à l'eau distillée puis à l'alcool, et séché, retenu au tamis n° 50, porté à 121° 5, pendant 30 minutes, avec 40 cm3 d'eau distillée, qui n'a pas été au contact de cuivre. Les ampoules satisfaisant à cet essai, peuvent servir à tous les usages, mais sont particulièrement exigées pour les solutés aqueux, de substances très altérables : alcaloïdes, adrénaline, caféïne,

et benzoate de sodium, tartrobismuthate de potassium, digitale, chlorhydrate d'émétine, mercurophylline, néostigmine, ouabaïne, quinine-uréthane, strophantine.

Les récipients de capacité inférieure à 100 cm3, classés dans le type II, doivent répondre à l'essai suivant : stériliser dans les récipients de l'eau distillée, exempte de cuivre, bouillie au préalable, jusqu'à concentration aux trois-quarts, en présence de phénalphtaléïne, pendant une heure, à 121° 5 à l'autoclave ; l'alcalinité de 100 cm3 déterminée immédiatement après la sortie de l'autoclave, ne doit pas nécessiter plus de 0 cm3 5 d'acide sulfurique N/50, pour la neutralisaton.

Pour le type III, les exigences sont moins sévères. On prend 10 g. de poudre de verre, retenue au tamis n° 50, lavée et séchée, que l'on place dans une fiole d'Erlenmeyer, de 200 cm3 en verre résistant, préalablement soumise à l'action de l'acide sulfurique, N/50, pendant 24 heures, à 90°, avec 50 cm3 d'acide sulfurique N/50. On bouche la fiole avec un bouchon de caoutchouc, à un tour, on porte dans un B.M. maintenu à 90° + 0° 5, en présence de rouge de méthyle. La quantité d'acide employé pour les 10 g. de poudre de verre ne doit pas dépasser 5 cm3. Ces récipients peuvent avoir n'importe quelle capacité, juqu'à 1.000 cm3. Le nombre de récipients employés pour l'échantillonage moyen, dépend de leur capacité.

Les récipients du type IV, de plus de 100 cm3 de capacité, sont soumis à un essai particulier : ils sont lavés, rincés, puis remplis d'eau exempte de cuivre, et stérilisés pendant 30 minutes, à 121° 5. Après refroidissement pendant 30 minutes, à 100°, les récipients sont retirés de l'autoclave ; au contenu de chaque récipient (volume minimum de 100 cm3), on ajoute 1 cm3 d'acide sulfurique dilué, on concentre jusqu'à 30 ou 40 cm3, on évapore, et l'on calcine au rouge dans un creuset de platine ; le résidu ne doit pas dépasser 3 mg. 5 par litre

d'eau. On fait un essai à blanc, avec de l'eau du même lot, et l'on fait une correction si c'est nécessaire. Si le résidu est constitué par du sulfate de potassium ou du sulfate de sodium, cette limite de matières solubles, exprimée alcalimétriquement, correspond à 4 cm3, ou 4 cm3, 9 d'acide sulfurique N/100, par 100 cm3.

Des indications très précises sont données sur le nombre de récipients à utiliser pour l'essai, sur le matériel à employer (mortier, tamis), sur la pulvérisation du verre et sur le tamisage.

Le type du verre employé pour chaque soluté injectable est indiqué dans un tableau spécial des annexes. Un verre, de meilleur qualité que celui prescrit, peut toujours être utilisé.

Les techniques de la Pharmacopée américaine sont, quant à la neutralité des verres, plus variées que celles de notre Codex. Elles indiquent des conditions bien différentes (pulvérisation du verre) qui s'éloignent des conditions normales d'emploi des récipients. La détermination de l'alcalinité du verre pulvérisé a fait, en effet, l'objet de nombreuses critiques (LESURE).

En ce qui concerne l'alcalinité déterminée, après stérilisation d'eau distillée dans le récipient, et qui intéresse les récipients de grande capacité, les exigences de l'U.S.P. XIII sont bien plus sévères que celles de notre pharmacopée : moins de 1 cm3 de SO4H2 N/10 pour 100 cm3, au lieu de 1 cm3, 5 pour 100 cm3 en France.

LESURE et BRUERE ont qualifié de très bon verre, celui qui nécessiterait moins de 1 cm3 d'acide N/100 pour 100 cm3 et de mauvais verre celui qui exigerait plus de 5 cm3 (LESURE) ou plus de 10 cm3 (BRUERE).

Le mode de détermination des matières solubles cédées à l'eau par le verre est différent dans les deux pays : matières fixes à 100-105° pour le Codex, matières solubles totales fixes et volatiles, alcalinité fixée par

l'acide sulfurique aux U.S.A. Les exigences de l'U.S.P. (3 mg. 5 par litre) sont plus grandes que celles du Codex (5 mg. par 100 cm3).

Les injections destinées à être administrées par voie intrarachidienne, intracavitaire, intracardiaque, ou intraveineuse, doivent à moins d'indication contraire dans la pharmacopée, être conservée dans des récipients à dose unique. De même les injections administrées à dose égale ou supérieure à 10 cm3. Pour les injections destinées à l'administration intramusculaire, sous-cutanée ou intradermique, les récipients ne doivent pas contenir plus de 10 doses moyennes de la pharmacopée, à moins d'indication contraire.

Les récipients doivent être stérilisés avant le remplissage, à moins que le contenu puisse être stérilisé à l'autoclave ou par un autre procédé efficace.

Les récipients des types II et III doivent toujours être stérilisés par la chaleur sèche avant remplissage lorsqu'ils sont employés pour les préparations réalisées aseptiquement.

Après remplissage, les récipients doivent être scellés ou bouchés hermétiquement pour éviter la pénétration de microorganismes. Ceux qui contiennent plusieurs doses doivent être bouchés avec une capsule de caoutchouc ou d'autre matière convenable.

Les capuchons ou bouchons servant à l'obturation des récipients, devront être en matière de bonne qualité. Ils doivent être nettoyés par ébullition dans de l'eau, à plusieurs reprises et rincés ensuite avec de l'eau pour injection ou par tout autre procédé convenable. Ils seront placés dans un bocal couvert et stérilisés à l'autoclave (procédé C). Les gros bouchons de caoutchouc doivent être assez longs pour être introduits et enlevés sans contaminer le bord du récipient ; l'enveloppe stérile du bouchon de caoutchouc ou de tout autre matière peut être employée comme capuchon. Les bouchons

de coton cardé, s'ils sont employés pour obturer les injections préparées extemporanément, doivent être enveloppés de plusieurs épaisseurs de gaze et recouverts d'une coiffe de métal ou de papier fort.

Toutes ces conditions d'utilisation, de remplissage et de fermeture des récipients sont bien plus précises que celles figurant au Codex.

ETIQUETAGE

Aux Etats-Unis, l'étiquetage des solutés aqueux injectables doit comporter, en plus du nom du soluté, les indications suivantes :

— pourcentage de principe actif lorsque la concentration ne figure pas dans la pharmacopée,

— nature du véhicule lorsque ce véhicule n'est pas de l'eau pour injection,

— nom, quantité et pourcentage de substance ajoutée dans un but de stabilisation ou de conservation, le cas échéant.

Ces indications doivent être reproduites sur les emballages contenant plusieurs récipients d'une dose, lorsque le volume de celle-ci ne dépasse pas 20 cm3.

En France l'étiquette doit indiquer la nature du médicament ou un numéro d'ordonnancier s'il s'agit d'une préparation magistrale. Par contre, s'il s'agit d'un soluté hypertonique, une contre-étiquette spéciale bleue, portant une mention spéciale, doit être ajoutée pour éviter toute erreur d'emploi.

Les solutés renfermant des substances vénéneuses sont soumis à la règlementation générale des substances vénéneuses quant à l'étiquetage, ce qui n'est pas prévu aux U.S.A. (HARGROVES-ABRAN).

CARACTERES ET ESSAIS DES SOLUTES

Les caractères organoleptiques, physiques ou chimi-

ques, des solutés aqueux injectables, ne sont pas indiqués par le Codex.

L'U.S.P. XIII indique pour toutes les injections (à l'exception de celles de digitaline, d'ouabaïne, de strophantine) des réactions d'identification du ou des constituants.

Au point de vue essai général, il est prescrit, seulement en France, que les solutés aqueux injectables doivent être limpides et que certains doivent être apyrogènes. Aucun essai particulier ni titrage n'est prévu, alors que dans la pharmacopée américaine des essais nombreux et variés sont mentionnés : test de limpidité, recherche des substances pyrogènes, recherche des métaux lourds dans les injections de dextrose et de dextrose et chlorure de sodium, titrage du ou des produits actifs, par des méthodes physiques (polarimétrie, colorimétrie), chimiques (volumétrie, gravimétrie) voire biologiques. Il faut y ajouter des essais spéciaux pour certaines injections.

Test de Limpidité.

Le liquide, observé sur un fond blanc ou noir, à l'aide d'une source lumineuse dont l'intensité est comprise entre 100 et 350 « foot candles » et placé à une distance de 10 pouces de cette source, ne doit montrer ni trouble ni particules non dissoutes, visibles immédiatement à l'œil nu.

Au Codex il est prévu que les solutés aqueux injectables doivent être parfaitement limpides et ne contenir aucune substance en suspension, et ne présenter aucun dépôt persistant après agitation, mais aucune précision n'est donnée quant à la façon de pratiquer le « mirage » des solutés.

Pyrogen Test.

Ce test est pratiqué sur des lapins d'un poids voisin

de 1.500 g. ou plus, soumis à un régime régulier depuis une semaine, n'ayant pas subi de perte de poids, et dont la température rectale a été prise quatre fois par jour, à deux heures d'intervalle, depuis un à trois jours, en écartant ceux dont la température dépasse 39° 8. Les animaux sont maintenus 48 heures avant l'essai et pendant l'essai, à une température sensiblement uniforme, ne variant pas de ± 5° C. Les conditions d'humidité restant sensiblement les mêmes. Une heure avant le début du test, les animaux sont privés de nourriture. La température rectale déterminée avant l'expérience ne doit pas être inférieure à 38° 9 ni supérieure à 39° 8. On injecte avec une seringue et une aiguille exemptes de pyrogènes, dans la veine marginale de l'oreille, de cinq animaux, 10 cm3 par kilog de la solution portée à 37° C. La température est prise ensuite toutes les heures.

On considère l'essai comme positif, si trois animaux sur cinq présentent une élévation de température de 0° 6 au moins.

Si un ou deux seulement présentent un test positif, il faut répéter l'essai. Si pour deux des cinq nouveaux animaux on observe encore une élévation de température d'au moins 0° 6, le test est positif ; l'eau doit être rejetée.

Test de Stérilité.

Les injections U.S.P. doivent répondre au test de stérilité pour milieu liquide : le liquide est ensemencé sur un milieu liquide spécial au thioglycolate, contenant de la l-cystine, du thioglycolate de sodium, de la dextrine, de l'extrait de levure de bière, du digesté pancréatique de caséïne, de la gélose, et de la résazurine. La quantité de solution et de milieu à employer, ainsi que les dimensions des tubes à culture sont précisées.

Après 7 jours au moins de séjour à l'étuve, à 37°, le

mélange est examiné. Dans le cas où le liquide injectable aurait troublé le milieu au point de rendre impossible l'interprétation du résultat de la culture, un examen miscroscopique est indiqué, ou bien le liquide est réensemencé, à partir du premier milieu et l'on observe ensuite, après trois jours d'incubation.

Un essai de culture sur milieu au miel pour levures et moisissures, est parfois pratiqué entre 22° et 25° pendant quinze jours : on observe ensuite au microscope.

Les essais de sterilité des récipients doivent être pratiqués sur un nombre d'échantillons d'au moins 3 % du nombre total ne représentant pas plus de 10 par lot. Si l'essai est pratiqué avant le conditionnement, l'ensemencement est fait sur un ou plusieurs tubes, en employant au moins 10 cm3 de liquide de chaque récipient.

Toutes les précautions habituelles d'aseptie doivent être observées, pour éviter la poussière sur les goulots, capsules ou joints, l'entrée d'air dans les récipients remplis sous vide, etc...

Si le soluté a des propriétés bactériostatiques ou s'il contient des substances bactériqstatiques, il sera traité par une substance inhibant l'action de l'agent, ou dilué au delà de la concentration bactéricide. Si le test n'est pas satisfaisant, le soluté sera rejeté, ou traité de manière à le rendre stérile.

Au Codex figurent des essais généraux de stérilité des solutions injectables, qui consistent à ensemencer aseptiquement, un à deux centimètres cubes de liquide dans des tubes à culture, contenant un bouillon de peptone à 20 g./1.000, glucosé et salé à 1/1.000, légèrement alcalin à la phénolphtaléïne. Après un séjour de 24 heures à l'étuve à 37°, il ne devra se produire aucun développement microbien, et le liquide ne devra pas présenter d'odeur fétide. Cet essai est moins précis que

celui de l'U.S.P. XIII. Il est très général ; le nombre d'ampoules à essayer n'est pas prescrit.

Etude comparative des solutés injectables communs aux deux Pharmacopées

SOLUTES D'ADRENALINE

Le soluté du Codex est une solution aqueuse, isotonique à 1/1.000, d'adrénaline officinale, préparée en dissolvant l'adrénaline dans le soluté de bisulfite de sodium, destiné à empêcher l'oxydation du produit. On ajoute l'eau bidistillée et le chlorure de sodium (0 g. 8 pour cent) alors que pour le soluté non injectable on prenait soin de faire dissoudre à part le chlorure de sodium. Ce soluté doit être stérilisé par tyndallisation à 70°. Aucune indication relative à la conservation, à l'identification et à l'essai, n'est mentionnée.

L'injection d'adrénaline U.S.P. est une solution stérile de titre variable (à préciser sur l'étiquette) mais ordinairement au millième, d'adrénaline dans l'eau distillée, préparée à l'aide d'acide chlorhydrique. L'addition d'un conservateur et l'isotonicité ne sont pas indiquées. La stérilisation doit être faite par tyndallisation à 100°, pendant trois jours (procédé D1, ou par filtration bactériologique (procédé F). Un pH de 4 à 4,5 empêche l'action altérante de l'alcalinité du verre, et permet une stérilisation à chaud, sans décomposition. Le remplissage, sous acide carbonique ou azote, n'est pas nécessaire si l'on ajoute 0,1 % de bisulfite de sodium (COOK and MARTIN).

Ce soluté doit satisfaire aux essais généraux des injections U.S.P., aux essais de la solution d'adrénaline ordinaire U.S.P. déjà cités. Il doit être conservé dans des flacons d'une seule dose, bouchés hermétiquement et maintenus à l'abri de la lumière, dont la capacité est

de 1,10 ou 30 cm3 pour le soluté à 1/1.000. La dose moyenne injectable par voie sous-cutanée ou intramusculaire est de 1 mg.

Si notre pharmacopée est plus précise que l'U.S.P. XIII quant au mode de préparation et à la composition du produit, dans le but d'en assurer une bonne conservation, il y aurait intérêt à ce qu'elle mentionnât pour un médicament aussi altérable, des précautions pour sa conservation, un essai de pureté et une détermination d'activité rappelant ceux de la pharmacopée américaine.

L'absence de précisions de l'U.S.P. quant à l'acidité des solutés est d'autant plus regrettable qu'une acidité trop forte est nuisible à l'action du produit (MALMY, JULIEN, GORIS et LEGROUX, LESURE et LAVAGNE).

SOLUTES DE CAFEINE

Le Codex 1949 ne mentionne plus qu'un soluté de caféïne, le soluté faible à 25 %, préparé avec du benzoate de sodium.

Les solutés de la pharmacopée américaine, dénommés «*INJECTION de BENZOATE de CAFEINE et de SODIUM*» sont préparés à partir de benzoate de caféïne et de sodium U.S.P. qui doit contenir 45 à 52 % environ de caféïne anhydre, et 47,5 à 55,5 % de benzoate de sodium. Le titre de ces solutions est 12,5 et 25 %, de combinaison, soit sensiblement 6,25 et 12,5 % de caféïne. Le Codex indique le mode de préparation du soluté à partir d'eau distillée bouillie et refroidie, la mise en ampoules, et la stérilisation à l'autoclave à 110° pendant 20 minutes ou par tyndallisation à 70°. Aucun essai n'est prévu.

Les solutés américains sont préparés avec de l'eau pour injection et stérilisés à l'autoclave (procédé C) ou par filtration bactériologique.

L'identification et le dosage des constituants, caféïne et benzoate de sodium sont indiqués. Ils sont généralement présentés dans des récipients clos hermétiquement, de 2 cm3 de capacité.

Le soluté fort américain peut être rapproché de notre soluté. S'il est moitié moins concentré en caféïne, si sa teneur en benzoate de soude est plus élevée 50 % environ au lieu de 35 %) il est dispensé en ampoules de 2 cm3, ce qui correspond à 0 g. 25 environ de caféïne, dose contenue dans l'unité de prise habituelle du soluté Codex.

Un essai du soluté Codex, comportant notamment l'identification et le dosage des constituants nous paraît souhaitable

Le Codex 1937 indiquait un « soluté fort de caféïne » à 40 % préparé avec du salicylate de soude (30 %) présenté en ampoules de 1 cm3 qui a été supprimé par la dernière édition de notre pharmacopée.

SOLUTES DE CHLORURE DE SODIUM

Le Codex 1949 possède deux formules de solutés injectables de chlorure de sodium : le soluté isotonique à 9 g. pour 1.000, et le soluté hypertonique à 10 g. pour 100 cm3. On les prépare par dissolution du sel dans l'eau distillée et filtration. La stérilisation doit être faite à l'autoclave, à 120° pendant 15 minutes. Seul le premier possède un équivalent aux U.S.A.

La solution américaine est aussi à 9 pour 1.000 de chlorure de sodium (tolérance : 8,5 à 9,5 pour 1.000). Elle doit être préparée avec de l'eau pour injection, stérilisée de préférence à l'autoclave, et ne doit contenir aucun agent bactériostatique. Les détails de préparation et d'essai sont ceux déjà indiqués à propos du soluté de chlorure de sodium.

Il est à souhaiter que les exigences du Codex en ce qui concerne l'eau distillée à utiliser, soient analogues à celles de l'U.S.P. et qu'en particulier, de l'eau exempte de substances pyrogènes soit prescrite pour ces solutés.

SOLUTES DE CHLORHYDRATE D'EMETINE

Le Codex 1949 mentionne un soluté à 4 g. de chlorhydrate d'émétine par 100 cm3, préparé avec de l'eau distillée et stérilisé par tyndallisation à 70°. Ce soluté peut être rendu isotonique par addition de 0 g. 75 % de chlorure de sodium. Aucune indication, tant pour l'identification et l'essai que pour la conservation, ne figure à la pharmacopée.

Dans la pharmacopée américaine, l'injection de chlorhydrate d'émétine préparée avec de l'eau pour injection, peut être présentée sous trois concentrations ; 2,3 ou 6 %, en ampoules de 1 cm3. Dans la préparation de ces solutés, le pH doit être ajusté à 3,5 environ par addition d'acide chlorhydrique, de carbonate de sodium ou d'hydroxyde de sodium. A pH plus élevé la solution brunit et s'altère rapidement (COOK and MARTIN). La stérilisation est effectuée à 100° par l'eau bouillante ou par filtration bactériologique. L'identification et le dosage de l'émétine sont prévus.

La conservation à l'abri de la lumière pourtant nécessaire, n'est indiquée ni par l'U.S.P. ni par le Codex.

La stérilisation à 100° indiquée par la pharmacopée américaine, paraît susceptible de provoquer l'altération du produit sensible à la chaleur, et cela malgré l'abaissement du pH. Le procédé du Codex nous semble préférable. LESURE et LAVAGNE recommandent trois chauffages à 80° dans des ampoules en verre neutre coloré ; cette dernière particularité, ne peut plus être retenue.

L'isotonie au sérum sanguin n'est pas prévue dans l'U.S.P. XIII ; elle peut être obtenue par addition de 2,6 pour cent de chlorure de sodium (COOK and MARTIN). LESURE et LAVAGNE indiquent 5,8 % de chlorure de sodium, pour un soluté à 4 %.

SOLUTES DE MORPHINE

Le Codex de 1949 mentionne un *soluté injectable de chlorhydrate de morphine à 1 %*, préparé par dissolution, au mortier, du sel dans l'eau distillée, filtration et stérilisation par tyndallisation à 70°.

Ce soluté peut être rendu isotonique par addition de 0,75 % de chlorure de sodium. Aucun dosage n'est prescrit.

L'injection de morphine U.S.P. XIII est une solution à 1, 1,5, 2 ou 3 % d'un sel de morphine dans de l'eau pour injection, stérilisée à l'autoclave ou par filtration, conservée à l'abri de la lumière, dont le pH doit être compris entre 4,3 et 5,7. Un agent conservateur peut être ajouté, en quantité ne dépassant pas 0,5 %. Elle est présentée en ampoules de 1 cm3. Le nom du sel doit figurer sur l'étiquette. L'identification et le dosage de la morphine par volumétrie sont indiqués.

Le sel de morphine le plus employé est le sulfate inscrit à la pharmacopée, secondairement le chlorhydrate ou le tartrate.

La préparation et la stérilisation des solutions injectables de morphine, ont fait l'objet de nombreux travaux que LESURE et LAVAGNE rapportent dans leur ouvrage sur les médicaments injectables.

Le Codex 1949 a abandonné la stérilisation à l'autoclave à 110°, encore prévue au Codex 1937, pour la tyndallisation à 70°, sans pourtant que des précisions soient apportées en ce qui concerne l'emploi d'eau apyrogène, l'acidification du milieu ou le choix d'un verre neutre.

La pharmacopée américaine, en adoptant un pH compris entre 4,3 et 5,7, a retenu, des conclusions de diverses controverses engagées, l'un des moyens préconisés par différents auteurs et notamment par DIETZEL et HARS (d'après LESURE et LAVAGNE) pour avoir un soluté de morphine stable.

SOLUTES DE GLUCOSE

Au Codex 1949 sont mentionnés deux solutés de glucose : l'un isotonique à 50 g. par litre, l'autre hypertonique à 300 g. par litre. Ils sont préparés, tous deux, par simple dissolution du glucose officinal anhydre, dans de l'eau distillée. Après filtration, le soluté est placé dans des récipients en verre neutre et la stérilisation est faite à 110° pendant 20 minutes. Aucun essai n'est prévu, ce que l'on peut regretter, pour un soluté d'usage aussi courant.

L'*INJECTION DE DEXTROSE* de la pharmacopée américaine est préparée par dissolution de dextrose anhydre ou hydraté, dans de l'eau pour injection, et stérilisée à l'autoclave ou par filtration. Le titre n'est pas indiqué. L'étiquette doit mentionner la teneur en dextrose hydraté par 100 cm3. Aucun agent bactériostatique ne doit être ajouté, les quantités de solution injectées étant le plus souvent importantes.

Les titres sont ordinairement 5 % (isotonique), 10, 20, 25 et 50 % (COOK and MARTIN).

L'identification du dextrose, le test des pyrogènes, la recherche des métaux lourds par l'hydrogène sulfuré (limite : 5/1.000.000), après destruction de la matière organique, et le dosage polarimétrique du glucose sont indiqués.

Ce soluté se colore toujours en jaune, en milieu légèrement alcalin, surtout pendant la stérilisation ; c'est

pourquoi COOK et MARTIN recommandent la stérilisation par filtration pour les solutés concentrés.

Il est souhaitable que l'eau exempte de pyrogènes soit obligatoire en France pour un tel soluté.

Le choix du sucre serait également à envisager ; cette matière pouvant être une source de pyrogènes. (COOK and MARTIN).

SOLUTES DE CHLORHYDRATE DE QUININE

Au Codex 1949, ne figure plus que le soluté de chlorhydrate basique de quinine à 40 %, préparé avec de l'éthyluréthane (20 %). Un soluté à 30 % préparé avec de l'antipyrine (20 %) figure dans l'édition de 1937. Le véhicule est l'eau distillée bouillie et refroidie. La stérilisation se fait à l'autoclave, à 110° pendant 20 minutes. Le dosage de la quinine et du solubilisant n'est pas prévu.

La Pharmacopée américaine ne mentionne également qu'un soluté préparé avec deux parties de chlorhydrate de quinine pour une partie de carbamate d'éthyle (comme dans le soluté Codex) dissoute dans l'eau pour injection. La stérilisation est effectuée par filtration, ou par tyndallisation à une température ne dépassant pas 65°.

Le titre de cette solution n'est pas fixé ; il est ordinairement de 12,5 % en chlorhydrate de quinine.

Ce soluté doit satisfaire aux essais généraux des solutés injectables. Le titrage de la quinine et du carbamate d'éthyle est indiqué.

La stérilisation à température ne dépassant pas 65° est prescrite par l'U.S.P. pour éviter la décomposition de la solution et l'explosion des ampoules (COOK and MARTIN). L'influence d'une température élevée sur le soluté de quinine a fait l'objet de diverses études, désor-

mais classiques, et résumées par LESURE et LAVAGNE qui estiment qu'une stérilisation à 45° à l'autoclave, pendant 15 minutes, peut se faire sans inconvénient notable.

L'emploi d'eau fraîchement bouillie, donc privée d'oxygène (indiqué par le Codex) serait à recommander, de même celui d'un gaz inerte pour empêcher l'altération des solutions, en particulier l'apparition d'une coloration bleue ou vert-bleu souvent observée, et dont l'origine est à discuter (COOK and MARTIN).

Le soluté de chlorhydrate de quinine U.S.P. est moins riche en sel de quinine ; il serait d'ailleurs beaucoup plus employé pour le traitement sclérosant des varices, que comme antipaludique.

La conservation en verre coloré ou, tout au moins à l'abri de la lumière, qui n'est indiquée dans aucune des deux pharmacopées, est à conseiller (LESURE et LAVAGNE).

Etude comparative des solutés injectables communs au Codex et au N.F.

SOLUTES DE PROCAINE

Au Codex 1949 figure un soluté de chlorhydrate de procaïne et d'adrénaline contenant 2 % de procaïne, 5 % de soluté injectable d'adrénaline et une faible quantité de sulfite acide de sodium, dissous dans du soluté de chlorure de sodium isotonique. La stérilisation est faite par tyndallisation à 70°.

Les «*PROCAINE HYDROCHLORIDE AMPULS*» contiennent une solution stérile de procaïne, préparée avec de l'eau pour injection ou un autre solvant convenable, et stérilisée par chauffage discontinu. Elle ne renferme pas d'adrénaline. Celle-ci peut être ajoutée, mais dans

ce cas, il faut additionner la solution de 0,1 % de bisulfite de sodium, puis stabiliser. Un pH voisin de 4 évite la décomposition à la stérilisation.

La formule du Codex tient compte de diverses remarques faites à propos de l'altération des solutés de procaïne-adrénaline, au cours de la stérilisation en particulier ; la présence d'un réducteur tel que le bisulfite de sodium empêche la décomposition de l'adrénaline favorisée par la présence de procaïne. L'emploi de ce réducteur est retenu par le N.F., lorsque l'adrénaline est ajoutée.

Le Formulaire 1947 mentionne en outre, des solutés simples de procaïne à 0,5, 1, 2 et 5 % de principe actif sans indiquer le mode de stérilisation.

SOLUTES DE CACODYLATE DE SODIUM

Le soluté de sodium du Codex 1949 contient 5 g. pour 100 cm3 de sel dissous dans l'eau distillée et stérilisée 20 minutes à l'autoclave à 110°. Il est indiqué que dans les mêmes conditions on peut préparer des solutions à 10 et 20 % de sel.

Les «*SODIUM CACODYLATE AMPULS N.F.*» sont préparés avec de l'eau pour injection et stérilisés à l'autoclave ou par tout autre procédé convenable. La solution doit répondre aux essais du sel N.F. En particulier, le dosage iodométrique est prévu, ce qui serait à envisager pour le soluté Codex.

La teneur en sel n'est pas précisée mais elle est habituellement de 0 g. 30 par ampoule.

SOLUTES DE SALICYLATE DE SODIUM

Au Codex 1949 figurent deux solutés de salicylate de sodium : un soluté simple à 20 %, dans l'eau distillée

et un soluté composé de salicylate de sodium et de glucose, à 10 % de chaque substance, stérilisés tous deux par tyndallisation à 70° ; le dernier est généralement présenté en ampoules de 10 cm3.

Le N.F. mentionne seulement les ampoules de salicylate de sodium de titre non précisé, préparées avec de l'eau pour injection, et stérilisées par chauffage de 30 minutes à 100° ou par tout autre procédé convenable. Le sel employé doit être très pur et convenablement choisi, si l'on veut éviter que la solution devienne légèrement jaune à la stérilisation ou pendant la conservation.

L'élimination de l'air des ampoules et l'emploi de verre neutre, signalés par LESURE et LAVAGNE comme des conditions favorables de bonne conservation, ne sont pas précisés dans les deux pharmacopées.

Etude des solutés aqueux injectables particuliers à la Pharmacopée Américaine

Parmi ces solutés, nous retiendrons particulièrement ceux qui, quoique non officinaux, sont d'un emploi assez courant en France.

BISMUTH POTASSIUM TARTRATE INJECTION

C'est une solution aqueuse, stérile, ou une suspension huileuse stérile, contenant de 57 à 66 % de bismuth de la quantité de sel indiquée sur l'étiquette et stérilisée par le procédé C pour la suspension, par le procédé C ou F pour la solution. A conserver à l'abri de la lumière. Le dosage du bismuth est prévu.

En France nous avons des formules spécialisées équivalentes.

CALCIUM GLUCONATE INJECTION

Cette solution contient ordinairement 10 % de gluconate de calcium monohydraté, dissous dans l'eau pour injection, additionnée d'un stabilisant tel que glycérosaccharate, saccharate ou autre sel de calcium dont la quantité exprimée en calcium ne doit pas dépasser 5 pour cent de la quantité de calcium présente sous forme de gluconate.

Le soluté est délivré en récipents de 10 cm3 représentant la dose usuelle administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire.

La Pharmacopée prescrit l'identification du gluconate de calcium, ainsi que son dosage, par manganimétrie. On doit stériliser à l'autoclave, ou par filtration. Pour assurer une plus grande stabilité de la solution, une quantité suffisante d'hydroxyde de sodium peut être ajoutée pour obtenir un pH supérieur à 8,2.

On ne peut que s'étonner que notre pharmacopée à l'instar des pharmacopées américaine et britannique, ne mentionne pas encore de soluté de gluconate de calcium, médicament d'emploi si courant, et présenté en France sous de nombreuses formes spécialisées. Le Formulaire 48, indique pourtant parmi d'autres solutés injectables de divers sels de calcium, deux solutés aqueux de gluconate de calcium à 5 et 10 %, dans l'eau distillée, présentés en ampoules de 5 et 10 cm3 mais sans préciser le mode de préparation.

Notre formule se rapproche de la formule britannique qui est aussi celle d'un simple soluté à 10 %. Sa stabilité paraît faible, alors que la formule américaine paraît plus heureuse et semble donner un produit plus stable.

OUABAIN INJECTION

C'est une solution d'ouabaïne dans de l'eau pour in-

jection, présentée sous deux concentrations: 25 et 50 mg. pour 100 cm3. Elle doit être stérilisée par filtration ou par tyndallisation à 100°. Délivrée en ampoules de 1 centimètre cube, elle doit être conservée à l'abri de la lumière et doit répondre aux essais fixés pour la strophantine : elle doit satisfaire en particulier aux essais biologiques.

L'U.S.P. fait remarquer que 1 mg. d'ouabaïne en solution correspond à 1 mg. 1 d'ouabaïne officielle.

Bien que l'ouabaïne soit inscrite au Codex 1937, et que le soluté injectable soit d'emploi courant, il n'y a de formule officielle en France que celle du soluté injectable du Formulaire 1947, soluté à 0,025 %, dont le procédé de préparation n'est pas indiqué.

AMINOPHYLLINE INJECTION

Solution de théophylline éthylène diamine dans l'eau pour injection. Elle contient ordinairement, 25 % (injection intramusculaire) ou 2,5 % (injection intraveineuse) de produit. Présentée en ampoules de 2, 10 ou 20 cm3.

Elle doit être stérilisée à l'autoclave ou par filtration. Elle doit répondre aux essais généraux des injections, et à des essais spéciaux.

L'identification et le titrage de la théophylline éthylène diamine sont prescrits et préconisés dans la pharmacopée.

L'eau pour injection employée doit, d'après la pharmacopée britannique, être exempte d'acide carbonique.

L'aminophylline a été inscrite au Codex 1949, et le Formulaire 1948 donne la formule d'un soluté à 2 g. 5 pour 100 cm3 d'eau distillée, présenté en ampoules de 10 cm3, mais aucun détail n'est fourni sur le mode de préparation.

MERSALYL AND THEOPHYLLINE INJECTION

Solution à 10 % de mersalyl (mercurisalicylallylamide orthoacétate de sodium) et 5 % de théophylline, stérilisée à 100°. Diurétique mercuriel.

MERCUROPHYLLINE INJECTION (NOVURIT)

Solution stérile de titre non précisé, préparée en dissolvant le sel de sodium du p-méthoxy-y-hydroxy-mercuri-propylamide de l'acide triméthylcyclopentanedicarboxylique et de la théophylline, en quantité sensiblement équimoléculaire dans de l'eau pour injection. Stérilisation à 100°. Administrée par voie intramusculaire comme diurétique.

NEOSTIGMINE METHYLSULFATE INJECTION

Solution dans l'eau pour injection ; ordinairement à 1/2.000, ou à 1/4.000 ; stérilisée à l'autoclave ou par filtration. A conserver à l'abri de la lumière. Le produit est employé en France sous la dénomination commune de néostigmine et sous des formes spécialisées diverses.

RINGER'S SOLUTION

La Solution ou Liqueur de Ringer, ou encore Solution isotonique des trois chlorures, destinée à des injections, a la même composition que la solution ordinaire déjà étudiée, mais elle doit être préparée avec de l'eau pour injection et stérilisée à l'autoclave.

Ce soluté a son équivalent dans le Formulaire 1947, mais la composition qualitative et quantitative est différente (chlorures de sodium : 0,8 ; de potassium : 0,02 ; de calcium : 0,02 ; carbonate acide de sodium : 0,02 et glucose : 0,10 pour 100 cm3). Le mode de stérilisation n'est pas précisé.

A l'U.S.P. XIII figure également une solution de Ringer renfermant les trois chlorures du soluté ordinaire, mais dans des proportions un peu différentes, auxquels on ajoute du lactate de sodium (0 g. 33 pour 100 cm3). Stérilisation à l'autoclave. Le lactate remplace le bicarbonate du soluté français.

ANTICOAGULANT SODIUM CITRATE SOLUTION

Solution isotonique contenant 9 g. pour 1.000 cm3 de chlorure de sodium et 25 g. pour 1.000 cm3 de citrate trisodique dans de l'eau pour injection. Stérilisation à l'autoclave ; aucun agent bactériostatique ne doit être ajouté. La teneur en citrate peut varier.

Il existe une deuxième formule à base de citrate de soude (22 pour 1.000), d'acide citrique (8 pour 1.000), et de dextrose (24,5 pour 1.000).

Une formule de ce genre figure au Formulaire 1948 mais elle ne renferme que 1 g. 2 de citrate de sodium, et 8 grammes de chlorure de sodium par litre. Elle est délivrée en empoules de 10 cm3.

PHENOLSUFONPHTALEIN INJECTION

L'injection U.S.P. est préparée avec un soluté isotonique de chlorure de sodium, fait avec de l'eau pour injection. Le produit est solubilisé par addition de bicarbonate de sodium (0 g. 143 pour 100 cm3) ou par la solution normale d'hydroxyde de sodium (1 pour 100 cm3).

Elle est à 0 g. 60 de phénolsulfonephtaléïne pour 100 centimètres cubes. Un procédé de préparation figure à la Pharmacopée. Stérilisation à l'autoclave.

Au Formulaire 1947 est mentionné un soluté injectable de phénolsulfonephtaléïne à 0 g. 60 pour 100, donc de même concentration que l'injection U.S.P. Il est préparé également avec le soluté isotonique de chlorure de sodium, et la phénolsulfonephtaléïne est solubilisée par de

la solution de soude à 8 % employée en quantité déterminée. Le mode de stérilisation n'est pas indiqué.

SULFOBROMOPHTALEIN SODIUM INJECTION

Le « phénoltétrabromophtaléïne disulfonate de sodium », est dissout dans l'eau pour injection. Stérilisation de préférence par filtration. Taux de concentration habituel : 5 g. pour 100 cm3. Employée par voie intraveineuse pour l'étude du fonctionnement hépatique.

SOLUTES DE VITAMINES

La pharmacopée des Etats-Unis indique les injections suivantes à base de vitamines hydrosolubles :

THIAMINE HYDROCHLORIDE INJECTION

Le titre peut être de 5/1.000, 10/1.000, 50/1.000, en ampoules de 1 cm3, de 2,5, 5, 10 et 15/100 en ampoules de 10 cm3. Stérilisation à l'autoclave ou par filtration.

Le Formulaire 1948 indique aussi des solutés à 2, 25 et 50 % préparés avec de l'eau distillée, et délivrés en ampoules de 1 cm3. Pas de renseignements quant à la stérilisation.

RIBOFLAVIN INJECTION

Solutions à 1/5.000, 1/2.000, 5/1.000 avec ou sans agent de solubilisation, délivrées en ampoules de 1 ou 2 cm3. Stérilisées à l'autoclave, conservées à l'abri de la lumière. Comme agent de solubilisation, la nicotamide-urée, ou tout autre produit convenable, peuvent être employés mais le nom du produit et la teneur exprimée en milligrammes par centimètre cube, doivent être indiqués sur l'étiquette.

SODIUM ASCORBATE INJECTION

Solution au 1/20 ou au 1/4 en ampoules de 2 cm3,

à 1/10 ou à 1/5 en ampoules de 5 cm3, à 5/100 en ampoules de 10 cm3, stérilisée par tyndallisation ou par filtration. Le pH doit être compris entre 5,6 et 7.

NICOTAMIDE INJECTION

Solution à 1/10 ou à 1/20 en ampoules de 1 ou 2 cm3; stérilisée à l'autoclave ou par filtration.

La détermination de la teneur en vitamine, par des méthodes chimiques est prévue pour tous ces solutés.

MENADIONE SODIUM BISULFITE INJECTION

Solution ordinairement à 4/1.000 dans l'eau pour injection de la 2-méthyl-naphtoquinone ou ménadione, combinée au bisulfite de sodium, stérilisée par filtration. Action vitaminique K.

Aucun soluté aqueux de vitamine ne figure au Codex 1949.

Au Formulaire 1947 sont mentionnés deux solutés aqueux de vitamine C à 5 et 10 % et au Formulaire 1948 trois solutés aqueux de vitamine B1 à 2 %, 25 % et 50 %, délivrés en ampoules de, 1 cm3.

Autres solutés :

Nous donnons ci-après de brèves indications sur les autres solutés aqueux injectables figurant dans l'U. S.P. XIII :

DEXTROSE and SODIUM CHLORIDE INJECTION

Teneur en principes actifs variable, surtout en ce qui concerne le chlorure de sodium, parfois isotonique, mais quelquefois à concentration élevée (solutions sclérosantes qui peuvent être additionnées d'un agent bactériostatique). Stérilisation à l'autoclave ou par filtration.

ANTIMONY SODIUM THIOGLYCOLATE INJECTION

Solution à 0 g. 5 pour 10 cm3, délivrée en ampoules de 10 ou de 20 cm3, additionnée, ou non, comme conservateur de 1 % de citrate de sodium, ou de 0,1 % d'acide thioglycolique. Stérilisée à l'autoclave ou par filtration. Employée dans le traitement des parasitoses sanguines.

CARBACHOL INJECTION

Solution à 0 mg. 25 par cm3 de Carbachol ou chlorhydrate de carbaminoylcholine, destinée à des injections sous-cutanées, stérilisée à l'autoclave ou par filtration.

Parasympathomimétique, succédané de l'acétylcholine, action élective sur le tractus intestinal et la vessie. Nom commun français : « Carbacholine ».

METACHOLINE CHLORIDE INJECTION

Solution ordinairement à 1 % de chlorure d'acétyl-B-méthylcholine, tamponnée avec de l'acétate de sodium, du citrate de sodium, ou une autre substance inoffensive ; stérilisée à l'autoclave ou par filtration. Le principe actif, est plus stable que l'acétylcholine (COOK and MARTIN).

La seule formule française figure au Formulaire 1947: c'est une solution à 2 % utilisée le plus souvent en injection de 1 cm3.

DIGITALIS INJECTION

Solution contenant un mélange d'hétérosides ou de constituants actifs sur le cœur, de la digitale pourprée. Elle peut contenir de l'alcool comme conservateur, mais pas plus de 10 %. Elle doit être titrée biologiquement : le titre prévu est de 1/2 ou 1 unité U.S.P. par centimètre cube.

ERGONOVINE MALEATE INJECTION

Solution à 0,02 ou 0,05 g. pour 100 cm3 du maléate d'un alcaloïde de l'ergot, l'ergonovine ou ergométrine. Stérilisation par tyndallisation à 100°. Conservation à l'abri de la lumière, à une température comprise entre 0 et 12°. A utiliser moins de deux ans après sa fabrication.

En Amérique cet alcaloïde est préféré en obstétrique aux autres alcaloïdes de l'ergot, et même à l'ergotamine. Il est moins toxique, et n'a pas d'action secondaire néfaste sur la circulation artérielle. (COOK and MARTIN).

IODOPYRACET INJECTION

Solution contenant 34 à 36 % d'iodopyracet, ou sel de diethanolamine de l'acide 3-5-diodo-4-pyridone-N-acétique, stérilisée à l'autoclave. Agent de contraste en urographie administré par voie intramusculaire. Employé en France sous le nom de « Diiodone ».

PAPAVERINE HYDROCHLORIDE INJECTION

Solution dans l'eau pour injection, ordinairement à 3 pour cent, stérilisée à l'autoclave.

SODIUM LACTATE INJECTION

Solution de titre non déterminée, dans l'eau pour injection, stérilisée à l'autoclave ou par filtration.

Employée dans le traitement de l'acidose de préférence aux solutions de bicarbonate de sodium, parce que la stérilisation est plus facile. (COOK and MARTIN).

SODIUM MORRHUATE INJECTION

Solution aqueuse, ordinairement à 5 % des sels de

sodium des acides gras non saturés de l'huile de foie de morue, qui peut être additionnée d'un conservateur (0,5 % au maximum), ainsi que d'alcool éthylique ou benzylique, en quantité ne dépassant pas 3 %. Stérilisée par tyndallisation ou par filtration. Employée comme sclérosant dans le traitement des varices. La présence d'alcool benzylique (2 % en général) diminue la douleur à l'injection. (COOK and MARTIN).

HISTAMINE PHOSPHATE INJECTION

Solution à 1 g. pour 1.000 de phosphate d'histamine, dans l'eau pour injection stérilisée à l'autoclave ou par filtration. Conservée à l'abri de la lumière.

PICROTOXIN INJECTION

Solution ordinairement à 3 pour 1.000 de picrotoxine dans le soluté de chlorure de sodium. L'alcool ou le chlorobutanol peuvent être ajoutés comme conservateur. Stérilisation par filtration. Conservation à l'abri de la lumière. Cette solution est employée surtout par voie intraveineuse, comme antidote des barbituriques.

SOLUTES A VEHICULE HYDRO-ALCOOLIQUE OU HYDRO-GLYCERO-ALCOOLIQUE

L'U.S.P. en indique trois :

DIGITOXIN INJECTION

Solution à 1/5.000 dans de l'alcool (40 à 50 %) présentée en ampoules de 1 ou 2 cm3. Elle peut aussi contenir de la glycérine. Stérilisation à l'autoclave. Conservation à l'abri de la lumière. Titrage biologique.

DIGOXIN INJECTION

Solution dans l'alcool à 70°, contenant 1/2.000 de

digoxine hétéroside des feuilles de digitale laineuse. Stérilisée à l'autoclave. Conservée à l'abri de la lumière. Titrée biologiquement.

LANATOSIDE C INJECTION

Solution à 1/5.000 dans l'alcool à 70 % en ampoules de 2 ou 4 cm3. Stérilisée de préférence par filtration. Peut contenir aussi de la glycérine. Titrée biologiquement. A conserver à l'abri de la lumière.

La pharmacopée des Etats-Unis indique en outre pour chacun de ces solutés, des méthodes d'identification, des essais de pureté, et le dosage des principes actifs.

Etude des solutés aqueux injectables particuliers au N.F.

CALCIUM CHLORIDE AMPULS

La solution dont le titre doit être précisé sur l'étiquette est préparée, avec de l'eau pour injection, placée dans des ampoules soigneusement nettoyées et stérilisée à l'autoclave ou par tout autre procédé convenable. Ce soluté a son équivalent en France dans le soluté injectable de chlorure de calcium du Formulaire 1947.

CALCIUM LEVULINATE AMPULS

La solution est préparée avec de l'eau pour injection et stérilisée à l'autoclave, ou par tout autre procédé convenable. Succédané des solutés injectables de gluconate de calcium U.S.P.

Une forme de soluté à 10 % figure à notre Formulaire 48 : elle est présentée en injection de 5 cm3 ou 10 cm3.

EPHEDRINE SULFATE AMPULS

Titre non précisé. Préparée avec de l'eau pour injection et stérilisée par la chaleur humide à 100°.

FERRIC CACODYLATE AMPULS

Titre non précisé. Préparée avec de l'eau pour injection et stérilisée à l'autoclave.

GREEN FERRIC AMMONIUM CITRATE AMPULS

Titre non précisé. Préparée avec le citrate vert qui entraîne moins facilement la coagulation du sang que le citrate brun, dissous dans l'eau pour injection. Stérilisation par tyndallisation.

MAGNESIUM SULFATE AMPULS

Titre non précisé. La solution est préparée avec de l'eau pour injection filtrée très soigneusement et stérilisée de préférence à l'autoclave.

MERCURIC SUCCINIMIDE AMPULS

Solution injectable stérile de titre non précisé.

METHENAMINE AMPULS (Hexaméthylène tétramine)

Titre non précisé. La solution est préparée avec de l'eau pour injection. Stérilisation à 100° pendant 30 minutes ou par tout autre procédé convenable. La solution est décomposée à haute température. Les solutions à 25 % et plus peuvent être considérées comme « self-sterilized » après 24 heures de repos. (COOK and MARTIN).

Au Formulaire 1947, figure une solution d'hexamine à 25 % dans l'eau distillée, sans indication du mode de stérilisation.

QUININE AND UREA HYDROCHLORIDE AMPULS

Stérilisation par tyndallisation de préférence sans dépasser 65°.

QUININE DIHYDROCHLORIDE AMPULS

Stérilisation à 100° pendant 30 minutes ou par tout autre procédé convenable. pH voisin de 2,5 pour les solutions à 50 %. A conserver à l'abri de la lumière.

Le Formulaire 48 possède un soluté de bibromhydrate de quinine à 25 %.

SODIUM INDIGOTIN DISULFONATE AMPULS

Stérilisation à l'autoclave ou par tout autre procédé convenable. Administré par voie intraveineuse pour l'étude fonctionnelle des reins.

SODIUM IODIDE AMPULS

Stérilisation à l'autoclave. L'addition de 10 mg. de thiosulfate de sodium, à chaque 100 cm3, empêche la coloration jaune des solutions.

SODIUM SALICYLATE AND IODIDE AMPULS ET SODIUM SALICYLATE AND IODIDE WITH COLCHICINE AMPULS

Stérilisation à l'autoclave.

SODIUM THIOSULFATE AMPULS

Les solutions préparées sont ajustées à un pH compris entre 8 et 9,5, une légère alcalinité empêchant l'apparition d'un trouble pendant la conservation. Stérilisation à 100° pendant 30 minutes de préférence.

STIBOPHEN AMPULS

Solution aqueuse stérile d'un composé organique de l'antimoine ; stérilisée à l'autoclave.

STROPHANTIN AMPULS

Solution aqueuse stérilisée par filtration ou par le procédé D1 dont l'activité est indiquée sur l'étiquette, destinée à être administrée par voie intraveineuse. La strophantine N.F. est l'hétéroside ou le mélange d'hétérosides du Strophantus Kombe.

Il y a lieu de citer certaines tablettes ou comprimés de l'U.S.P. XIII et du N.F. qui peuvent être utilisés pour préparer, extemporanément, des solutés injectables, tels que :

— comprimés à 5 mg. de chlorhydrate d'apomorphine,
— » de barbital sodium chlorhydrate,
— » de dihydromorphinone,
— » de sulfate de morphine à 5, 8, 10, 15 et 30 mg.,
— » de chlorhydrate d'arécoline N.F.,

qui n'ont pas d'équivalent en France.

***

De cette étude comparative des solutés aqueux injectables des deux pays, nous retiendrons les particularités essentielles suivantes :

a) Aux U.S.A. le nombre des solutés (U.S.P. XIII et N.F.) est plus élevé qu'en France, mais beaucoup sont des solutés spéciaux qui, en France, sont prescrits sous des noms déposés ou sous la forme de produits sous cachet, dont les conditions de préparation ne font pas l'objet d'indications officielles. Certains solutés n'ont pas d'équivalent en France. Inversement notre pharmacopée mentionne des solutions spéciales en rapport avec notre thérapeutique (sulfate d'atropine, cyanure de mercure, morphine, scopolamine, sulfate de spartéïne, sulfate de strychnine simple et composé).

b) Aux U.S.A. la composition des solutés est rarement indiquée ; il appartient au fabricant de faire figurer sur l'étiquette la teneur en principe actif. En France, par contre, la concentration est bien fixée, sauf pour quelques solutés (cacodylate de sodium par exemple) ce qui n'empêche pas les fabricants de solutés injectables de préparer des formules courantes dont l'existence a été officialisée par les formulaires 1947 et 1948.

c) Les conditions de préparation ne sont pas bien précisées dans l'un et l'autre pays.

d) La nature des récipients et l'essai de leur résistance hydrolytique sont prévus dans les deux pays, avec des exigences différentes que nous avons soulignées.

e) La tolérance en ce qui concerne le taux de matières solubles cédées au verre par les récipients est dix fois moins élevée aux U.S.A. qu'en France. L'emploi de verre non coloré pour la conservation, permettant l'examen du contenu, est indiqué dans les deux pharmacopées.

f) Le mode de stérilisation des solutés français est plus sévèrement fixé que celui des solutés américains :

deux procédés principaux sont prescrits, alors qu'aux U.S.A. n'importe quel procédé peut être utilisé, pourvu qu'il donne satisfaction, et que le soluté réponde au test de stérilité de la Pharmacopée. Cependant, à titre indicatif, le ou les procédés les plus convenables sont mentionnés.

g) La recherche des substances pyrogènes, dans le véhicule et dans le soluté, est prévu aux U.S.A. pour tous les solutés. En France cette recherche n'est obligatoire que pour les solutés présentés comme « apyrogènes » et pour les solutés présentés en ampoules de plus de 125 cm3.

h) Des tests de stérilité assez sévères sont prévus par la pharmacopée américaine, alors que la notre ne mentionne qu'un essai très général de culture.

i) L'identification des principes actifs et leur dosage ne sont pas prévus au Codex, alors que l'U.S.P. XIII indique des procédés spéciaux pour chaque soluté. Des essais de pureté sont en outre indiqués pour divers solutés américains.

j) Dans les deux pays le titre des préparations s'établit en volume.

Eaux distillées aromatiques

Au Codex 1949, sont mentionnées cinq EAUX DISTILLEES toutes obtenues par distillation de drogues végétales aromatiques :

Fleur d'oranger, rose, tilleul, laurier-cerise, menthe poivrée.

Sous la dénomination de « WATERS » ou d' « AROMATIC WATERS » l'U.S.P. désigne des solutions aqueuses, saturées d'essences ou de diverses substances aromatiques et volatiles. Neuf figurent à l'U.S.P. XIII :

Anise Water, Peppermint Water, Camphor Water, Rose Water, Cinnamon Water, Stronger Rose Water, Fennel Water, Spearmint Water, Orange Water,

et cinq au N.F. :

Bitter Almond Water, Phenolated Water, Chloroform Water, Wintergreen Water, Hamamelis Water.

A part les eaux de fleur d'oranger et de rose forte de l'U.S.P. et l'eau d'hamamélis du N.F., obtenues par distillation de drogues fraîches, les eaux aromatiques américaines ne sont pas de véritables eaux distillées. Ce sont des eaux artificielles analogues à celles inscrites à d'autres pharmacopées, et que les pharmacologues français, ont été à peu près unanimes à proscrire (ASTRUC et GORIS) bien que l'odeur de certaines de ces eaux, préparées par solution d'essence, soit plus agréable que celle des eaux distillées correspondantes, en particulier pour l'eau de menthe, selon DESCHAMPS. (ASTRUC).

***

ETUDE DES EAUX DISTILLEES DU CODEX

Les « *Eaux distillées* » ou « *Hydrolats* », sont des

eaux chargées par la distillation des principes volatils des végétaux, servant à leur préparation ; les cinq hydrolats du Codex, doivent être préparés dans un alambic, à partir de drogues fraîches ou sèches (tilleul) :

— par distillation à feu nu pour les drogues nécessitant le contact de l'eau pour développer leur essence (laurier-cerise),

— par distillation à la vapeur, pour les parties de plantes délicates, et très aromatiques (fleur d'oranger, rose, tilleul, menthe).

Les conditions de préparation sont bien précisées : les matières premières doivent être choisies, et divisées avec soin. La proportion de distillat recueilli est, pour une partie de drogue, de 1 (menthe, rose, fleur d'oranger, laurier-cerise), ou de 5 parties (tilleul).

Lorsque les eaux distillées sont très chargées en essence, on sépare l'essence non dissoute, à l'aide d'un récipient florentin, avant de filtrer. Si au contraire, la quantité d'essence est peu importante, on agite fortement le distillat obtenu, pour en dissoudre le plus possible, et l'on filtre sur un papier mouillé.

Les caractères et essais généraux, sont également indiqués.

Les eaux distillées doivent être incolores, et ne pas présenter d'odeur empyreumatique elles possèdent le plus souvent l'odeur des plantes ayant servi à leur préparation. Elles ne doivent renfermer, ni sels calcaires ou métalliques, ni acides inorganiques, ni matières en suspension. La teneur en essence est de 0,03 à 0,04 %, pour les eaux de menthe, de rose, de fleur d'oranger. Le Codex indique une méthode pondérale de dosage des essences, par extraction au pentane.

La conservation doit se faire en lieu frais, à l'abri de la lumière, dans des flacons de verre complètement remplis et munis d'un bouchon de verre. Elles doivent être renouvelées au moins tous les ans.

Le Codex 1937 mentionnait encore une eau distillée de cannelle et une eau distillée de valériane, toutes deux préparées avec 5 parties de drogue, par distillation à feu nu, après macération de douze heures. Le titre de l'eau distillée de cannelle, était fixé à 0,15 ou 0,16 % d'essence.

***

ETUDE DES « WATERS » OU « AROMATIC WATERS » AMERICAINES

Les eaux aromatiques préparées par distillation, sont des eaux de fleurs fraîches, qui sont placées dans un alambic convenable, avec une quantité suffisante d'eau distillée. On distille la plus grande partie de l'eau, en évitant le développement d'odeur empyreumatique. On sépare l'essence non dissoute, et l'on emploie la portion aqueuse, après filtration si cela est nécessaire.

L'eau de fleur d'oranger, ORANGE FLOWER WATER et l'eau de rose forte, STRONG ROSE WATER, sont préparées suivant cette technique, donc par distillation à feu nu et non à la vapeur comme en France, Elles doivent être sensiblement incolores, et limpides, présenter l'odeur agréable et la saveur des drogues fraîches, être exemptes d'odeur empyreumatique, ne pas contenir de moisissures ni de filaments mycéliens, et enfin être neutres ou légèrement acides au papier de Tournesol. Le résidu d'évaporation au B.M. séché à 100° jusqu'à poids constant, ne doit pas être supérieur à 15 mg. pour 100 cm3. La recherche des métaux lourds est prescrite.

Ces eaux doivent être placées dans un récipient incomplètement bouché, avec un tampon de coton purifié, afin de permettre l'accès limité de l'air, ce qui assure une bonne conservation de l'odeur.

La ROSE WATER ou eau de rose, est préparée par

un mélange, à parties égales, d'eau de rose forte et d'eau distillée.

L'HAMAMELIS WATER, N.F. est obtenue par distillation avec environ deux fois leur poids d'eau, et après macération préalable de 24 heures, de petites branches récemment coupées et partiellement séchées d'Hamamelis Virginiana. On recueille 850 cm3 de distillat pour 1.000 g. de drogue, et l'on complète à 1.000 centimètres cubes avec de l'alcool à 35°. Le liquide obtenu est donc hydro-alcoolique (14 à 15 % d'alcool). Il présente une odeur caractéristique, mais une faible activité. C'est pratiquement un mélange d'alcool et d'eau (COOK and MARTIN).

Les autres eaux aromatiques sont préparées par solution avec ou sans intermède.

Sans intermède : Deux centimètres cubes d'essence, ou deux grammes de produit volatil, convenablement divisé s'il est solide, sont agités à plusieurs reprises, pendant 15 minutes environ, avec 1.000 cm3 d'eau distillée, dans un flacon de grande capacité. On laisse reposer pendant au moins 12 heures. On filtre à travers un papier filtre mouillé, et l'on verse de l'eau distillée sur le filtre, pour obtenir un volume total de 1.000 cm3.

Avec intermède : On incorpore l'huile volatile, ou la substance volatile solide, convenablement pulvérisée, à 15 g. de talc purifié, ou à une quantité suffisante de terre siliceuse ou de pâte de papier à filtrer. On ajoute alors 1.000 cm3 d'eau distillée et l'on agite le tout à plusieurs reprises, pendant 10 minutes. Le mélange est ensuite filtré, en ayant soin de reverser les premières portions sur le filtre, si cela est nécessaire, jusqu'à obtention d'un filtrat limpide. On ajoute ensuite une quantité suffisante d'eau distillée sur le filtre, pour obtenir un volume de 1.000 cm3.

Ce deuxième procédé est beaucoup plus rapide que le premier.

A partir d'essences, on prépare les eaux d'anis, de cannelle, de fenouil, de menthe poivrée, de menthe verte U.S.P. ainsi que les eaux d'amandes amères (1 centimètre cube pour 1.000) et de Wintergreen (5 cm3 pour 1.000) N.F.

Les caractères de ces eaux ne sont pas indiqués. Aucun essai n'est prévu. La teneur en essence n'est pas fixée.

L'EAU CAMPHREE est une solution saturée de camphre naturel ou synthétique, dans l'eau distillée. C'est un sédatif nerveux ou un véhicule pour les bains d'yeux ou de bouche.

Les eaux aromatiques doivent d'une manière générale, être conservées à l'abri d'une lumière intense et d'une trop forte chaleur. Leur odeur et leur goût, sont semblables à ceux des drogues ou des substances volatiles qui ont servi à les préparer. Elles sont exemptes d'odeur empyreumatique ou d'odeur étrangère.

ETUDE COMPARATIVE

Le procédé U.S.P. de préparation des eaux aromatiques obtenues par distillation, est beaucoup moins précis que celui du Codex. Le mode de division des drogues, les conditions de distillation à feu nu ou à la vapeur, les proportions de drogue et d'eau, la quantité de distillat à recueillir ne sont pas précisés. La principale critique que l'on puisse adresser au procédé américain est ce manque de précision qui laisse au fabricant trop de latitude et ne permet pas d'avoir des eaux de composition constante (COOK and MARTIN).

Les exigences de l'U.S.P. quant aux caractères organoleptiques, sont plus grandes que celles du Codex ; si la recherche des métaux lourds et la détermination du résidu ne sont pas prescrit par le Codex, comme par l'U.S.P., par contre le dosage de l'essence est prévu.

L'accès limité de l'air, pendant la conservation, est

une particularité qui permet la conservation de l'odeur, s'oppose au développement de microorganismes anaérobies tout en empêchant les poussières de pénétrer. (COOK and MARTIN).

A noter que l'Eau de laurier-cerise n'est inscrite ni à l'U.S.P. XIII, ni au N.F. Elle n'est donc pas officielle aux Etats-Unis. L'Eau d'amandes amères N.F. obtenue à partir d'essence ne renferme que des traces d'acide cyanhydrique et ne saurait être assimilée à l'eau d'amandes amères de la Convention Internationale.

Quant aux autres « eaux aromatiques » de l'U.S.P. XIII, et du N.F., en exceptant les eaux camphrée, chloroformée et phénolée, ce sont des solutions d'essences, des eaux distillées artificielles, contre l'emploi desquelles, avons-nous déjà indiqué, les pharmaciens et pharmacologues français se sont toujours élevés, et cela pour diverses raisons d'ailleurs classiques : la teneur en essence peut varier avec les conditions de préparation, l'eau distillée peut apporter des spores de microorganismes, cause d'altération ultérieure. Il y aurait lieu d'exiger l'emploi d'eau distillée de préparation récente, ou récemment bouillie (COOK and MARTIN).

Les eaux d'anis, de fenouil et de menthe verte U.S.P. les eaux d'amandes amères et de Wantergreen N.F. n'ont pas d'équivalents dans notre pharmacopée. Ce sont, comme nos eaux distillées, des véhicules ou des produits aromatiques rarement recherchés pour leur activité thérapeutique.

⁂

Tisanes

Au Codex, de nombreuses tisanes sont mentionnées. La plupart sont préparées suivant des procédés généraux. Deux sont obtenues par des méthodes spéciales (bourdaine, chiendent).

A l'U.S.P., figuraient les formes « INFUSA », et « DECOCTA » ; elles ont été supprimées dans la treizième édition. Cependant le N.F., donne un procédé général de préparation des infusions : humectation de la drogue (50 g./1.000 cm3), grossièrement divisée, dans un récipient en terre de préférence, muni d'un couvercle, avec 50 cm3 d'eau distillée bouillante, et infusion de 30 minutes, filtration et ajustage à 1.000 cm3. L'infusion peut se faire à froid, si le principe actif de la plante est altéré par la chaleur ou s'il est soluble dans l'eau froide.

La digitale en poudre, comme d'autres drogues d'ailleurs, destinées à la préparation des infusions, seraient présentées en paquets ou en tablettes, d'une ou plusieurs doses, pour faire une quantité connue de tisane. (COOK and MARTIN).

Une seule infusion figure au N.F. : la DIGITALE INFUSION, préparée par infusion d'une heure, dans 900 centimètres cubes d'eau distillée bouillante, de 15 g. de poudre de digitale, U.S.P. XIII, addition de 100 cm3 d'alcool, contenant en dissolution 5 cm3 d'esprit de cannelle, puis filtration. Cette préparation qui serait rarement utilisée, s'administre à la dose de 6 cm3 ; elle doit être fraîchement préparée. (COOK and MARTIN).

⁂

Lotions

La forme « Lotion » est représentée au Codex 1949, par les Lotions à l'acétate basique de plomb, et ammoniacale camphrée au Eau sédative, qui n'ont pas d'équivalent à l'U.S.P. XIII.

Cinq autres formules spéciales figurent au Formulaire 1947 :

Lotion de capsicum sinapisée,
» excitante de St-Louis,
» sinapisée,

Lotion soufrée aux sulfures et tétrachlorure de carbone,
» au vératrol composée,

et deux au Formulaire 1948 :

Lotion benzoïlée et lotion à l'oxyquinol-potassium (sulfate double d'orthoxyquinoléïne et de potassium).

Trois formules de « Lotions », son inscrites à l'U.S.P. XIII : les

Benzyl Benzoate Lotion,
Saponated Benzyl Benzoate Lotion,
et Calamine Lotion,

De plus, sept autres formules figurent au N.F. :

Black Lotion,
Lead and Opium Lotion,
Neocalamine Lotion,
Phenolated Calamine Lotion,
Phenolated Neocalamine Lotion,
White Lotion,
Yellow Lotion.

Ces formules américaines, qui sont toutes des suspensions n'ont pas d'équivalent parmi les formules officielles françaises, à l'exception toutefois, de la *LEAD and OPIUM LOTION* N.F., qui contient, par litre d'eau distillée, 18 g. d'acétate de plomb cristallisée, et 35 cm3 de teinture d'opium, et qui peut être rapprochée de la lotion à l'acétate basique de plomb (Codex) à 20 g. par litre.

Cette lotion qui doit être homogénéisée avant emploi, était employée autrefois comme astringent et anesthésique local. Elle semble pourtant ne plus jouir du même crédit, l'action anesthésique locale des alcaloïdes de l'opium, paraît douteuse, et l'usage du plomb est dangereux. (COOK and MARTIN).

Les deux lotions au benzoate de benzyle de l'U.S.P. XIII sont intéressantes, ce produit étant assez employé en France.

La *BENZYL BENZOATE LOTION* a pour véhicule une solution d'oléate de triéthanolamine, préparée extemporanément ; elle contient 25 à 30 % de benzoate de benzyle.

La *SAPONATED BENZYL BENZOATE LOTION*, est un simple mélange de triéthanolamine (20 g.), d'acide oléïque (80 g.), de benzoate de benzyle q.s.p. 1.000 cm3. Elle sert surtout à préparer la lotion précédente par dilution de 275 cm3 dans 725 cm3 d'eau distillée.

La « *Lotion benzylée antipsorique* », de notre Formulaire 48 est également à 20 % de benzoate de benzyle technique, du Codex, mais dans l'alcool à 90° et rendue savonneuse par addition de 20 g. de savon mou, par 100 g.

Les « *BLACK* » « *WHITE* » et « *YELLOW LOTION* » N.F., sont des suspensions aqueuses, respectivement, de calomel, de sulfure de zinc, et d'oxyde de mercure.

*
**

Collyres

Ni la pharmacopée des Etats-Unis ni le N.F. ne mentionnent de formules de collyres. Cependant pour le traitement des yeux, on emploie les formes « COLLYRIA » et « EYE-DROPS » qui ne sont pas officielles.

Sous le nom de « Collyria » (collyres) on désigne en Amérique des lotions ou bains pour les yeux, que l'on peut rendre isotoniques aux larmes par addition de chlorure de sodium. Ces collyres doivent présenter un pH voisin de celui des larmes (7,2 à 7,4) et être absolument limpides. Diverses substances conservatrices peuvent leur être ajoutées à des concentrations diverses, mais toujours très faibles (entre autres les paraoxybenzoates de méthyle et de propyle, inscrits à l'U.S.P. XIII respectivement sous les noms de méthylparaben et propylparaben, à la concentration de 0,1 %). Ils sont le plus souvent stérilisés soit à l'autoclave, soit par filtration sur filtre stérile. (COOK and MARTIN).

COOK et MARTIN consacrent un chapitre important

à l'étude des solutions tamponnées pour collyres, proposées par GIFFORD en 1935. Nôtre Formulaire 1948 donne la composition de solutions pour verres de contact, aux pH 6,4 et 7,8 sans indiquer la préparation. La composition est celle des solutions de GIFFORD.

On appelle « Eye-drops » des gouttes pour les yeux, préparées avec de l'eau distillée fraîchement stérilisée et refroidie. Les solutions de nitrate d'argent (0,5 %), de sulfate d'atropine (1 %), de cocaïne (2 %), de sulfate de cuivre (0,5 %), de bromhydrate d'homatropine (1 %), et de sulfate de physostigmine (1 %) sont ainsi préparées. (COOK and MARTIN).

Les solutions tamponnées pour collyres à la pénicilline du Formulaire 1948, sont de préparation courante aux Etats-Unis. (COOK and MARTIN).

***

Lavements

Aucune formule de lavement ne figure à l'U.S.P. XIII ni au N.F. Cependant l'amidon, le chlorure de sodium, le bicarbonate de sodium et le savon, entrent fréquemment dans la composition de ces médicaments. Le lavement à l'amidon peut être utilisé tel quel ou comme véhicule associé à d'autres drogues.

Les « ENEMAS » non officiels, qui correspondent à nos lavements, sont employés dans des buts divers (lavements anthelmintiques, nutritifs, sédatifs, stimulants ou radiologiques). Ils doivent être administrés à la température du corps, avec une canule, en volume plus ou moins grand, selon la composition du médicament, et selon qu'il est destiné à être gardé ou rejeté. (COOK and MARTIN).

Le Codex ne mentionne d'ailleurs qu'un seul lavement : le *lavement purgatif.*

Mucilages

Les mucilages sont des préparations liquides, de consistance épaisse, obtenues par dissolution ou division de gomme dans l'eau, ou par extraction avec l'eau également, des principes mucilagineux de drogues végétales.

Ils sont utilisés aux Etats-Unis, soit comme excipient pour pilules, ou comme agent d'émulsion, dans diverses préparations renfermant des substances insolubles, soit comme médicament émollient, principalement contre la constipation.

L'U.S.P. XIII, donne deux formules de mucilages : Acacia mucilage et Tragacant mucilage.

Le N.F. en donne une : Chondrus mucilage.

L'ACACIA MUCILAGE

Il se prépare en dissolvant à froid, 350 g. pour 1.000 centimètres cubes de gomme arabique, réduite en petits fragments, dans de l'eau distillée, à froid, soit par agitation, soit par trituration au mortier. Le mucilage renferme dans les deux cas, 2 pour 1.000, d'acide benzoïque, dissous à chaud, au préalable, dans une petite partie d'eau distillée, pour éviter la décomposition rapide de cette préparation. Emollient et excipient. Ce mucilage correspond à notre « *Mucilage de gomme arabique* » Codex, obtenu par trituration au mortier de marbre, de gomme arabique pulvérisée, dans un poids égal d'eau distillée. La solution doit être homogène.

Le mucilage du Codex est plus concentré que celui de l'U.S.P.

TRAGACANTH MUCILAGE

Il s'obtient par macération de 24 heures, en agitant de

temps en temps, de 6 g. de gomme adragante additionnée de 0 g. 20, d'acide benzoïque, comme conservateur, dans un mélange d'eau distillée et de glycérine, chauffé jusqu'à ébullition. Après ajustage de la solution, à 100 g., avec de l'eau distillée, et homogénéïsation, la préparation est filtrée sur étamine. Excipient pour pilules.

Notre « *Mucilage de gomme adragante* » est à 10 % de gomme adragante, entière et mondée. Il doit être homogénéïsé par passage, avec forte expression, sur une étamine serrée, puis par battage prolongé, au mortier. Il est plus chargé en gomme que le mucilage U.S.P.

CHONDRUS MUCILAGE N.F.

Il est obtenu par infusion de 30 g. de carragaheen, lavé préalablement à l'eau froide, dans 1.000 cm3 d'eau distillée bouillante, prolongée par un chauffage au B.M., avec agitation fréquente, pendant 10 minutes. Filtrer et ajuster avec de l'eau distillée chaude.

C'est un émollient et un agent d'émulsion, qui rappelle le décocté de Caragaheen, servant à préparer l'Emulsion d'huile de vaseline du Codex 1937.

Aucun essai, aucun mode de conservation, n'est prescrit pour ces diverses préparations, tant américaines que françaises.

d'iodure de potassium, pour 100 cm3 d'alcool à 90°. Elle doit être conservée à l'abri de la lumière, et à une température ne dépassant pas 25° C.

La teneur en iode du soluté Codex 1949, et de la teinture d'iode du Codex 1937, diffère de celle des deux teintures américaines.

Dans les deux pharmacopées, le titrage de l'iode se fait par arsénimétrie, de même, celui de l'iodure.

TEINTURES DE DROGUES RESINEUSES

Deux teintures de drogues résineuses figurent au Codex (baume de tolu, benjoin) et quatre à la pharmacopée américaine : trois simples et une composée (baume de tolu, benjoin, myrrhe, benjoin composée ou « Compound Tincture of Benzoin »). Il faut y ajouter quatre teintures du N.F., deux simples (asa-faetida et kino), et deux composées (Compound Gambir et Ammoniated Gaïac Tinctures).

Les teintures simples sont préparées par macération de dix jours (Codex), ou jusqu'à dissolution complète du produit (U.S.P. XIII), ce qui est plus logique et plus rapide.

Ces teintures sont au cinquième ; 200 g. pour 1.000 g. (Codex), 200 g. pour 1.000 cm3 (U.S.P.).

Le solvant employé est de l'alcool à un degré élevé: 80° en France, 70° ou 95° aux U.S.A., parfois additionné de glycérine (kino, gambir composée). Dans le cas particulier de la teinture de gaïac, ammoniacale, le solvant est de l'esprit d'ammoniaque aromatique.

TEINTURES D'ESSENCES

Il existe deux solutés alcooliques d'essence, dans la pharmacopée française ; ceux d'essence d'anis et d'essence de menthe qui sont simples.

Dans la pharmacopée des Etats-Unis, ces solutions alcooliques d'essence sont désignées sous le nom d'«Esprits». Il en existe cinq, dont quatre simples :

Esprit de cannelle,
» de lavande,
» de menthe poivrée,
» de menthe verte,

et un composé :

L'Esprit d'orange composé.

Les solutés d'essence du Codex, sont de simples solutions, et au cinquantième d'essence dans l'alcool à 90°.

Les esprits de cannelle et de lavande, de la pharmacopée des Etats-Unis, sont des solutions d'essence, en contenant respectivement, 10 cm3 et 5 cm3, dans 100 centimètres cubes d'alcool à 95°.

Quant aux esprits de menthe poivrée et de menthe verte, ils contiennent 10 % d'essence, mais le véhicule est un macéré alcoolique, de feuilles. Ces deux esprits sont donc bien différents, tant par le titre que par la préparation, du soluté Codex d'essence de menthe.

Les teintures américaines sont très concentrées en produits aromatiques, auprès de nos teintures d'essence.

La pharmacopée des Etats-Unis prescrit pour toutes ces préparations, un dosage des essences, par une méthode particulière : extraction par le kérosène, en milieu chlorhydrique.

Le dosage des essences dans les teintures d'essence n'est pas prescrit par le Codex.

Ces solutions doivent être conservées dans des flacons bouchés, à l'abri de la lumième, précaution que le Codex français n'envisage pas.

TEINTURES DE DROGUES HEROIQUES

Le Codex mentionne dix-sept teintures de drogues héroïques : aconit, belladone, cantharide, chanvre in-

dien, coca colchique, digitale, fèves de Saint Ignace composée, ipéca, jusquiame noire, lobélie, muguet, noix vomique, opium, opium safranée, stramoine et strophantus.

Neuf sont préparées conformément à la Convention Internationale de Bruxelles, par lixiviation avec de l'alcool à 70°, de manière à obtenir 10 parties de colature pour 1 partie de drogue. Deux sont obtenues dans les mêmes conditions avec de l'alcool à 90° : racine d'aconit et chanvre indien.

Les teintures de noix vomique et d'opium, doivent être préparées par dissolution d'extrait dans de l'alcool à 70°. Elles correspondent au dixième de leur poids de drogue.

Quant aux teintures d'opium safranée ou Laudanum de Sydenham et de fèves de St Ignace composée, ou Gouttes amères de Baumé, ce sont des teintures composées préparées par macération, selon un mode opératoire déjà ancien.

Dans la pharmacopée des Etats-Unis, ne figurent que cinq teintures de drogues héroïques : belladone, digitale, jusquiame, opium et stramoine ; mais le N.F. en mentionne dix autres : aconit, cantharide, semences de colchique, bulbe de colchique, hellébore, ipéca, ipéca et opium, lobélie, noix vomique et strophantus, dont certaines, telles que celles de noix vomique et d'aconit figuraient encore à l'U.S.P. XII ce qui porte à quinze le nombre des teintures héroïques américaines.

Ce sont des teintures simples ou composées, préparées le plus souvent par lixiviation, quelquefois par dissolution (bulbe de colchique, ipéca, ipéca et opium) avec toutefois des particularités quant à la teinture d'opium (percolation aqueuse).

Le degré de l'alcool employé n'est pas bien précisé, car il est indiqué d'employer des mélanges d'alcool et

d'eau, dosés en volume. Le titre alcoolique de la teinture varie : 64 à 70° (stramoine) 65 à 70° (belladone, jusquiame) 70 à 75° (digitale) et 17 à 19° (opium).

On doit recueillir 1.000 cm3 de colature par 100 g. de drogue, conformément à la Convention Internationale de Bruxelles.

Les cinq teintures U.S.P. XIII ont leur équivalent dans notre Codex.

La détermination de la teneur en principe actif est prévue pour toutes les teintures américaines U.S.P., et quelques teintures du N.F. (aconit, bulbe de colchique, semences de colchique, ipéca, noix vomique, strophantus), et seulement pour les teintures françaises d'aconit, de belladone ,de cantharide, de coca, de fève de Saint Ignace composée, de jusquiame, de noix vomique, d'opium, d'opium safranée et de stramoine.

TEINTURES DE SOLANACEES

Trois teintures de solanacées existent dans les deux pharmacopées : belladone, jusquiame, stramoine.

Les deux pharmacopées fixent pour les trois teintures, un titre en alcaloïdes. Si ces titres sont voisins dans les deux pays, pour la teinture de belladone (30 mg. d'alcaloïdes totaux par 100 cm3 de teinture aux U.S.A. pour 100 g. en France), et pour la teinture de stramoine (25 mg./100 cm3 aux U.S.A., 30 mg./100 g. en France) ils sont très différents pour la teinture de jusquiame (4 mg./100 cm3 en Amérique, et 20 mg./100 g. en France), bien que dans l'un et l'autre cas, ce soit la jusquiame noire que l'on doive utiliser.

Après titrage et dans les deux pays, ces teintures doivent être ramenées, si besoin est au titre fixé, cependant la pharmacopée américaine admet comme limites de concentration en alcaloïdes :

27 mg. à 33 mg. pour la belladone,

3 mg. 4 à 4 mg. 6 pour la jusquiame,
22 mg. à 28 mg. pour la stramoine.

Le dosage des alcaloïdes des teintures de solanacées se fait, en Amérique, alcalimétriquement, en présence de rouge de méthyle, après extraction par le chloroforme, en milieu ammoniacal.

En France le titrage les alcaloïdes est également alcalimétrique ; mais l'extraction se fait par un mélange d'éther et de chloroforme, également en présence d'ammoniaque (carbonate de sodium au Codex 1937) et le dosage est effectué comme par le passé en présence d'iodéosine, comme il était indiqué dans les éditions antérieures.

TEINTURES D'OPIUM

Au Codex 1949, figurent trois teintures d'opium : opium, opium benzoïque, opium safranée.

La *TEINTURE D'OPIUM SIMPLE* est obtenue par dissolution de l'extrait dans l'alcool à 70° ; elle doit contenir 1 % de morphine anhydre.

La *TEINTURE D'OPIUM SAFRANEE* ou Laudanum de Syndenham, est toujours préparée par macération dans l'alcool à 30°, d'opium, de safran, et d'essences de cannelle de Ceylan et de girofle. Elle titre 1 % de morphine anhydre, et doit être ajustée si ce titre est dépassé.

La Pharmacopée américaine mentionne seulement deux teintures opiacées : une teinture simple, et une teinture composée d'opium camphrée, celle-ci rappelant notre teinture d'opium benzoïque.

La *TEINTURE D'OPIUM U.S.P.* est préparée de façon tout à fait spéciale.

Sur l'opium granulé, on verse 5 parties d'eau bouillante. On laisse en contact pendant 24 heures en agitant souvent. On transvase dans un percolateur et,

après écoulement du liquide, on lixivie avec de l'eau, jusqu'à épuisement de la drogue.

Le percolé est concentré jusqu'à un volume déterminé (400 cm3 pour 100 g.d'opium). Le résidu est porté à l'ébullition pendant 15 minutes et abandonné au repos pendant une nuit. Il est ensuite chauffé à 80° et additionné de paraffine. Lorsque celle-ci est fondue, on agite, et on laisse refroidir, au frais.

La paraffine est enlevée, puis rincée avec quelques centimètres cubes d'eau que l'on ajoute au liquide. On filtre, on lave le filtre avec de l'eau et l'on complète à 750 cm3.

On ajoute 188 cm3 d'alcool à 95°, et l'on dose la morphine. On ajuste avec un mélange d'eau (4 p.) et d'alcool (1 p.) dont le degré alcoolique est voisin de 30°, de manière que la teneur en morphine anhydre soit de 1 % (tolérance 0,95 à 1,05).

Le degré alcoolique de cette teinture est de 17° à 19°. La teinture d'opium de l'U.S.P., appelée aussi Laudanum, contient sensiblement tous les alcaloïdes de l'opium, comme le Laudanum de Sydenham Codex ; elle doit titrer également 1 % de morphine anhydre. Elle diffère de notre teinture d'opium simple, qui ne contient pas tous les alcaloïdes de l'opium.

TEINTURES D'OPIUM CAMPHREES

La *TEINTURE D'OPIUM BENZOIQUE (CODEX)* encore désignée sous le nom d' « Elixir parégorique » se prépare par une macération de huit jours, de poudre d'opium, d'acide benzoïque, d'essence d'anis (5 g.) et 2 g. de camphre, dans 985 g. d'alcool à 60°.

Le Codex indique une teneur en morphine de 0 g. 05 pour cent (Convention Internationale), mais le dosage de cet alcaloïde n'est pas prévu.

La *CAMPHORATED TINCTURE OF OPIUM U.S.P.* XIII contient les mêmes constituants (poudre d'opium,

camphre, acide benzoïque et essence d'anis) que celle de notre Codex, mais en proportions sensiblement différentes.

Elle peut se préparer, d'ailleurs, de deux façons : soit par macération de 5 jours, de poudre d'opium (4 g. 3) d'acide benzoïque et de camphre (ââ 3 g. 8) et d'essence d'anis (3 cm3 8), dans un mélange d'alcool dilué à 50° (environ 900 cm3) et de glycérine (38 cm3), addition d'alcool dilué, et ajustage après titrage ; soit à partir de teinture d'opium (40 cm3), que l'on mêle avec les substances (4 g. d'acide benzoïque, et de camphre, 4 centimètres cubes d'essence d'anis), à un mélange de glycérine (40 cm3) et d'alcool dilué qsp 1.000 cm3.

La pharmacopée des Etats-Unis indique un dosage volumétrique de la morphine anhydre, dont la teneur doit être de 0 g. 04, pour 100 cm3 (tolérance : 0 g. 035 à 0 g. 045/100 cm3).

Le titre en morphine est sensiblement le même que celui de notre Elixir parégorique. L'acide benzoïque et l'essence d'anis sont à peu près en mêmes proportions. Pour le camphre, la concentration est beaucoup plus forte aux Etats-Unis (3 g. 8 pour 1.000 cm3, au lieu de 2 g. pour 1.000 g.).

TEINTURES D'ECORCE D'ORANGE AMERE

Les deux teintures sont au cinquième, en poids, en France, poids dans volume aux Etats-Unis.

La teinture française est obtenue par macération dans l'alcool à 80°. La teinture américaine est préparée par percolation avec de l'alcool à 50°, après une macération préalable de 12 à 16 heures.

TEINTURE D'ECORCE DE CITRON
TEINTURE D'ECORCE D'ORANGE DOUCE

Ces deux teintures de drogues fraîches, de la pharmacopée américaine, sont obtenues par macération,

pendant trois jours, d'une partie de drogue en poids, dans deux parties d'alcool à 95°, en volume. Elles sont comparables à nos alcoolatures de citron et d'orange, préparées avec deux parties d'alcool à 80°, pour une partie de zeste frais, par macération de huit jours.

Cependant, si les proportions de drogue et de volume sont les mêmes dans les deux pharmacopées, le degré de l'alcool est plus élevé et la durée de la préparation plus courte dans la pharmacopée américaine.

ETUDE COMPARATIVE SPECIALE D'UN CERTAIN NOMBRE DE SOLUTIONS ALCOOLIQUES COMMUNES AU CODEX ET AU N.F.

TEINTURES DE RACINE D'ACONIT

Toutes deux sont au dixième, préparées par percolation. La drogue réduite en poudre demi-fine (Codex), fine (N.F.), est épuisée avec de l'alcool à 90° en France, avec un mélange hydro-alcoolique, de 65-75° environ, aux U.S.A.

La teinture américaine est acidifiée par l'acide chlorhydique, de façon à avoir un pH : $3 \pm 0{,}2$.

Le degré alcoolique est différent.

Le Codex prescrit un dosage des alcaloïdes et un essai de toxicité sur un cobaye (mort en moins de 24 heures). Au N.F. figure un essai de toxicité, plus précis, effectué sur plusieurs cobayes, comparativement à un essai témoin avec de l'aconitine.

TEINTURES DE NOIX VOMIQUE

Préparée en France par dissolution dans de l'alcool à 70°, de 7 g. 81 d'extrait sec de noix vomique, cette teinture est obtenue aux U.S.A., par macération de 24

heures de la drogue réduite en poudre « moderatly coarse », dans un alcool à 65-75°, acidifié par l'acide chlorhydrique, suivie d'une percolation à l'aide d'alcool sensiblement de même degré ;après un repos de 30 minutes à 5°, elle doit être filtrée.

Si le procédé d'obtention est bien différent, les deux teintures sont au dixième, et doivent posséder un titre précis : 115 mg. de strychnine pour 100 cm3 de teinture aux Etats-Unis ; 250 mg. d'alcaloïdes totaux pour 100 g. de teinture en France. Ces titres sont sensiblement équivalents eu égard au pourcentage habituel de strychnine dans les alcaloïdes totaux.

TEINTURES DE STROPHANTUS

Préparées toutes deux par lixiviation des graines pulvérisées, et préalablement dégraissées à l'éther de pétrole. Le degré de l'alcool est élevé aux U.S.A. (95°) et la macération préalable dure 48 heures. En France le degré alcoolique est seulement de 70°.

Le titre est fixé dans les deux pays : en France 1 g. de teinture doit avoir une activité égale à celle de 3 mg. d'ouabaïne étalon, donc inférieure à celle de l'U.S.P., dont le pouvoir de 1 cm3 doit être compris entre celui de 5 mg. 4 et 5 mg. 6 d'U.S.P. Référence Ouabaïne. Ce titre est vérifié biologiquement dans les deux pays, par détermination de la toxicité cardiaque pour la grenouille (U.S.P.), pour le chat, le chien ou le cobaye. (Codex).

TEINTURES D'IPECA

Préparée en France par lixiviation comme les teintures héroïques, la teinture d'ipéca est obtenue aux Etats-Unis, par dissolution d'extrait fluide d'ipéca, dans un mélange alcoolique de titre faible (200 cm3 d'alcool à 90°, et 600 cm3 d'eau, soit 20° alcoolique environ), aci-

difié avec de l'acide chlorhydrique. Cette teinture est au dixième, et doit renfermer par 100 cm3, 200 mg. des alcaloïdes éthérosolubles de l'ipéca, dosés volumétriquement.

Le titre de la teinture française n'est pas fixé, et le dosage des alcaloïdes n'est pas prévu.

TEINTURES DE CANTHARIDE

En France elle est au dixième, et préparée par lixiviation avec de l'alcool à 70°, de la drogue réduite en poudre grossière. Cette teinture est au dixième également aux U.S.A., mais préparée avec de l'alcool à 95°, par percolation, précédée d'une macération, exceptionnellement longue de 4 jours, dans un endroit chaud, et dans un solvant spécial, mélange de 100 centimètres cube d'acide acétique, et 100 cm3 d'alcool à 90°. Le N.F. n'exige pas de titre. Le Codex 1949 fixe une teneur minimum en cantharidine déterminée par voie pondérale.

TEINTURE DE VANILLE

Préparée au Codex par macération de dix jours en vase clos, dans de l'alcool à 80°, cette teinture présente aux Etats-Unis une préparation plus compliquée : on procède d'abord à une première macération de 12 heures en vase clos, et à chaud, dans 200 cm3 d'eau, puis à une deuxième macération de 3 jours, dans le premier macéré, auquel on a ajouté 200 cm3 d'alcool à 90°. La drogue, mélangée à 200 g de sucre grossièrement cristallisé, et, si nécessaire, à du sable sec, pour faciliter la division, est enfin lixiviée, avec le liquide résultant des deux premières macérations, puis de l'alcool dilué.

Dans les deux pays, ces teintures sont au dixième.

ETUDE DES TEINTURES ALCOOLIQUES PARTICULIERES A L'U.S.P. ET AU N.F.

MYRRH TINCTURE

Mécération de 200 g. de drogue, dans 1.000 cm3 d'alcool à 90 degrés.

COMPOUND CARDAMOM TINCTURE

Macération dans 750 cm3 d'un mélange de 50 cm3 de glycérine + 950 cm3 d'alcool dilué (49°) de 20 g. de graines de cardamome, 12 g. de cumin, 25 g. de cannelle et de 5 g. de cochenille. Compléter à 1.000 cm3 avec de l'alcool dilué.

COMPOUND LAVENDER TINCTURE

Macération de 20 g. de cannelle, 5 g. de clous de girofle, 10 grammes de noix muscade, et 10 g. de santal, réduits en poudre demi-fine, dans un mélange hydro-alcoolique, où l'on a fait dissoudre au préalable, 8 cm3 d'essence de lavande, et 2 cm3 d'essence de romarin. Après filtration, on complète à 1.000 cm3 avec le même mélange alcoolique.

COMPOUND GENTIAN TINCTURE

Lixiviation de 100 g. de gentiane, 40 g. d'écorces d'orange amère, 10 g. de graines de cardamome, pulvérisées, avec un mélange d'alcool de glycérine et d'eau, de composition : glycérine = 100 cm3, alcool = 500 cm3, eau = cm3. Puis avec de l'alcool dilué à 50° environ, pour déplacer le solvant précédent qui imprégnait la drogue.

Le degré alcoolique de la teinture est de 43° à 47°.

La lixiviation est utilisée comme pour la teinture de gentiane Codex ; la durée de la macération préalable est seulement de 12 à 16 heures.

AROMATIC RHUBARB TINCTURE

Même préparation que la précédente : macération préalable de 4 heures, avec : rhubarbe = 200 g., cannelle = 40 g., clous de girofle = 40 g. muscade = 20 g.

COMPOUND BENZOIN TINCTURE

Macération dans l'alcool à 95°, de benjoin (10 %), de styrax (8 %), de baume de tolu (4 %), et d'aloès (2 %), soit

24 % de produits résineux. Cette teinture se rapproche, par sa composition, de la teinture balsamique du Codex 1937, plus complexe, certes, et qui ne renfermait que 20,8 %, de drogues résineuses (150 g. pour 720 g. d'alcool à 80°).

STRONG COLCHICUM CORM TINCTURE N.F.

Mélange de 400 cm3 d'extrait fluide, de bulbe de colchique, et de 400 cm3 d'eau distillée ; après repos d'une heure et filtration, ajustage à 1.000 cm3 avec un mélange alcoolique de titre faible, de façon à ce que 100 cm3 renferment 140 mg. de colchicine (dosée pondéralement).

Cette teinture diffère de la teinture Codex, préparée avec les semences, et moins riche en alcaloïdes.

CAPSICUM TINCTURE N.F.

Au dixième. Percolation ,précédée d'un macération de 3 heures, de la drogue réduite en poudre « moderatly coarse », à l'aide d'un mélange de 9 volumes d'alcool à 90° et d'un volume d'eau (alcool à 80° environ).

COMPOUND CINCHONA TINCTURE N.F.

Teinture au dixième, préparée avec : quinquina (100 g.), écorces d'orange amère (80 g.) et serpentaria (20 g.), pulvérisés et humectés, avec un solvant constitué par 130 cm3 d'alcool à 90°, 50 cm3 d'eau et 15 cm3 d'acide chlorhydrique.

Après macération de 2 heures, et percolation, on épuise avec 875 cm3 d'un mélange à 62° environ (2 volumes d'alcool + 1 volume d'eau). On ajoute ensuite au percolé, 70 cm3 de glycérine et l'on ajuste avec un mélange complexe hydro-alcoolo-glycériné, acidifié à l'acide chlorhydrique, au titre fixé : 450 mg. d'alcaloïdes du quinquina par 100 cm3 de teinture. Les alcaloïdes sont dosés pondéralement.

Cette teinture est bien différente de celle de notre Pharmacopée, obtenue également par percolation, mais sans intervention d'acide chlorhydrique.

SWEET RHUBARB TINCTURE N.F.

A base de rhubarbe (100 g.), réglisse, anis (ââ 40 g.) et graines de cardomome (10 g.) obtenue par percolation rapide, précédée d'une macération de 12 heures, avec un mélange hydro-alcoolique glycériné de 49° environ d'abord, puis avec de l'alcool dilué.

La teinture simple de rhubarbe, a été supprimée au Codex de 1949.

AMMONIATED VALERIAN TINCTURE N.F.

Au cinquième. Percolation avec l'Esprit d'ammoniaque aromatique (U.S.P. XIII).

IODIDE TINCTURE N.F.

Solution hydro-alcoolique d'iodure de potassium (25 %) et d'iode (50 %), additionnée d'ammoniaque ; c'est une teinture d'iode décolorée, dont il existe en France diverses formules non officielles.

KINO TINCTURE, FERRIC CHLORIDE TINCTURE
NITROMERSOL TINCTURE

Elles n'ont pas d'équivalent dans la thérapeutique française.

***

Alcoolatures de la Pharmacopée Française

Les alcoolatures ordinaires de la pharmacopée française au nombre de quatre sont des préparations résultant de l'action dissolvante de l'alcool sur des drogues végétales fraîches.

Les *ALCOOLATURES DE FEUILLES D'ACONIT* et d'*ANEMONE PULSATILE* n'ont pas d'équivalent aux Etats-Unis.

Les *ALCOOLATURES D'AURANTIACEES* ont été étudiées comparativement aux teintures de drogues fraîches de citron et d'orange de la Pharmacopée des Etats-Unis.

Aucune alcoolature stabilisée analogue à celles du Codex (marron d'Inde, valériane) n'est officielle aux Etats-Unis.

Alcoolats de la Pharmacopée Française

La Pharmacopée américaine ne mentionne aucun médicament alcoolique préparé par distillation, comparable aux alcoolats du Codex.

***

Spirits ou Esprits de la Pharmacopée Américaine

Les « SPIRITS » sont des médicaments simples ou composés, à base d'alcool de degré variable, mais généralement élevé renfermant des produits actifs volatils, solides, liquides ou gazeux et préparés par des procédés divers : solution simple, parfois suivie d'un contact plus ou moins long, macération et solution, simple mélange ou encore distillation. Le N.F. indique une préparation par combinaison chimique : *Ethyl Nitrite Spirit.*

Six formules figurent à l'U.S.P. XIII :

Aromatic Ammonia Spirit, Cinnamon Spirit, Compound Orange Spirit, Lavender Spirit, Peppermint Spirit, Spearmint Spirit.

Elles n'ont pas d'équivalent dans notre pharmacopée.

Quatorze formules figurent au N.F. :

Anisated Ammonia Spirit, Anise Spirit, Benzaldehyde Spirit, Camphor Spirit, Chloroform Spirit, Compound Cardamom Spirit, Compound Ether Spirit, Compound Myrcia Spirit, Compound Vanillin Spirit, Ether Spirit, Ethyl Nitrite Spirit, Formic Acid Spirit, Glyceryl Trinitrate Spirit, Perfumed Spirit, Brandy et Whisky.

Parmi ces formules, certaines se rapprochent de nos teintures, d'autres de nos alcoolats ou de nos solutés

alcooliques d'essence. La dénomination d'« Esprit » figurait d'ailleurs dans les anciennes éditions du Codex comme synonyme d'alcoolat, et, au Codex 1937, nous avions encore les Esprits de cochléaria, de Mendererrus et de camphre.

Nous étudierons successivement :

— les « Spirits » N.F. ayant des équivalents au Codex,

— les « Spirits » particuliers à l'U.S.P. XIII,

— quelques « Spirits » particuliers au N.F.

ETUDE DES « SPIRITS » COMMUNS AU N.F. ET AU CODEX

ANISE SPIRIT N.F.

Il est à 10 % d'essence d'anis dans l'alcool à 95°, alors que notre *SOLUTE D'ESSENCE D'ANIS* n'est qu'à 2 % d'essence. L'essence doit être dosée et le produit conservé à l'abri de la lumière, ce que le Codex ne prescrit pas. Stomachique et carminatif.

CAMPHOR SPIRIT N.F.

Comme notre *SOLUTE ALCOOLIQUE FORT DE CAMPHRE* Codex il est au dixième (poids pour poids en France, poids pour volume aux U.S.A.) de camphre naturel ou synthétique. Les caractères organoleptiques sont sensiblement les mêmes : le N.F. indique une densité à 25° C de 0,824 à 0,826, celle indiquée par le Codex est de 0,845 à 15° C. Le camphre doit être dosé : pondéralement aux Etats-Unis à l'état de dinitrophénylhydrazone, polarimétriquement ou pondéralement, à l'état de camphoroxime en France. Mêmes usages qu'en France, mais doit être conservé en flacons bouchés.

GLYCERYL TRINITRATE SPIRIT N.F.

Cet esprit et notre *SOLUTE ALCOOLIQUE DE TRINITROGLYCERINE* sont des solutions alcooliques à 1 % de trinitroglycérine (1 g. pour 100 g. d'alcool à 90° en France, 1 g. pour 100 cm3 d'alcool à 95° aux Etats-Unis).

Les caractères organoleptiques sont à peu près semblables. Le N.F. indique une densité de 0,814 à 0,820, alors que celle indiquée par le Codex est 0,830 à 0,844 à 20° C.

Le N.F. prescrit l'identification des nitrates et de la glycérine, après décomposition de la trinitroglycérine par la potasse, et un dosage des nitrites après décompositon de la trinitroglycérine par la soude. Au Codex ce dosage est volumétrique (décomposition de la trinitroglycérine par la potasse et titrage de la potasse en excès par l'acide chlorhydrique normal en présence de phénolphtaléïne).

Le Codex comme le N.F. prescrivent des précautions particulières pour la conservation (à l'abri de la lumière, dans un endroit frais et loin du feu — Codex —, à une température ne dépassant pas 30° — N.F.) la manipulation et la délivrance de ce médicament qui est administré à la dose de 0 mg. 6 en Amérique et généralement de 4 mg. par jour (1 mg. par prise) en France comme hypotenseur, contre l'angine de poitrine, et les désordres graves de la circulation sanguine.

PERFUMED SPIRIT N.F. (EAU DE COLOGNE).

Il est préparé par dissolution dans l'alcool à 95° de 38 cm3 d'un mélange d'essences de bergamote, de citron, de rosemary, de lavande, de fleur d'oranger, et 2 cm3 d'acétate d'éthyle ; à cette solution on ajoute 120 cm3 d'eau distillée et, après un contact de 8 jours, on filtre et l'on ajuste à 1.000 cm3 avec de l'alcool.

Notre « *Eau de Cologne* » ou « *Teinture d'essence de citron composée* » du Codex 1937 se rapprochait beaucoup de cette préparation puisqu'elle renfermait 34 g. d'essence pour 1.000 g. d'alcool à 90°. Elle se préparait par simple dissolution suivie de filtration.

L'Esprit parfumé N.F. doit être conservé en flacons bouchés et à l'abri de la lumière.

ETUDE DES « SPIRITS » PARTICULIERS A L'U.S.P. XIII

A. — *Esprits simples :*

a) **Préparés par solution simple :**

Cinnamon Spirit et Lavender Spirit.

b) **Préparés par double macération et solution :**

Peppermint Spirit et Spearmint Spirit.

B. — *Esprits composés :*

Aromatic Ammonia Spirit et Compound Orange Spirit.

Les Peppermint et Spearmint Spirits feront l'objet d'une étude particulière.

A. — *Esprits simples :*

a) **Esprits préparés par solution simple :**

Les CINNAMON ET LAVENDER SPIRITS ou ESPRITS DE CANNELLE et de LAVANDE sont préparés comme nos teintures d'essence (anis, menthe) par dissolution de 100 cm3 d'essence (cannelle) ou 50 cm3 (lavande) dans une quantité suffisante d'alcool à 95° pour obtenir 1.000 centimètres cubes d'esprit.

Ces médicaments sont riches en essence : 10 % (cannelle) et 5 % (lavande) au lieu de 2 % pour nos teintures.

L'U.S.P. XIII prescrit le dosage de l'essence par une méthode particulière.

b) **Esprits préparés par double macération et solution :**

Les PEPPERMINT et SPEARMINT SPIRITS, ou ESPRITS de MENTHE POIVREE et de MENTHE VERTE sont des solutions d'essences dans un macéré alcoolique de feuilles. Dix grammes de feuilles, séparées des tiges, et réduites en poudre grossière, sont placés pendant une heure, dans 500 g. d'eau distillée. On exprime fortement. Le marc est mis ensuite à macérer pendant 6 heures, dans 900 cm3 d'alcool à 95°, en agitant souvent. On filtre. On ajoute l'essence au filtrat, et l'on complète à 1.000 cm3 avec de l'alcool. Ces deux esprits doivent contenir 9 à 11 cm3 d'essence par 100 cm3 de produit, comme les deux esprits de cannelle et de lavande. Ils sont donc plus riches en essence que la teinture d'essence de menthe du Codex.

Ils doivent être conservés en flacons bouchés à l'abri de la lumière, comme les esprits d'essences.

B. — *Esprits composés :*

COMPOUND SPIRIT OF ORANGE ou ESPRIT D'ORANGE COMPOSE. Il contient 200 cm3 d'essence d'orange, 50 cm3 d'essence de citron, 20 cm3 d'essence de coriandre et 5 cm3 d'essence d'anis dans 1.000 cm3 d'alcool.

Il doit être conservé en flacons bouchés et à l'abri de la lumière.

AROMATIC AMMONIA SPIRIT ou ESPRIT D'AMMONIAQUE AROMATIQUE résulte du mélange de deux solutions : l'une aqueuse contenant du carbonate d'ammonium et de l'ammoniaque, l'autre alcoolique contenant des essences de citron (10 cm3) de lavande (1 centimètre cube) et de muscade (1 cm3). Il doit contenir par 100 cm3 : de 1 g. 7 à 2 g. 1 d'ammoniaque total, de 3 g. 5 à 4 g. 5 de carbonate d'ammonium. Sa concentration en alcool est de 62 à 68 % d'alcool éthylique, et sa densité à 25° C est de 0,90.

On doit le conserver dans des flacons bouchés à l'abri de la lumière, et à une température ne dépassant pas 30° C.

ETUDE DE QUELQUES SPIRITS PARTICULIERS AU N.F.

ANISATED AMMONIA SPIRIT

Solution dans l'alcool à 95° de 30 cm3 d'anéthol, et addition graduelle de 200 cm3 d'ammoniaque dilué pour 1.000 cm3.

BENZALDEHYDE SPIRIT N.F.

Solution de 10 cm3 de benzaldéhyde dans 800 cm3 d'alcool, complétée à 1.000 cm3 avec de l'eau distillée. Sert à parfumer diverses préparations.

CHLOROFORM SPIRIT N.F.

Solution à 60 g./1.000 cm3 de chloroforme dans l'alcool à 95°. Carminatif et sédatif de la toux.

COMPOUND VANILLIN SPIRIT N.F.

Solution alcoolique renfermant de la vanilline (200 g.), des essences d'orange (50 cm3), de cardamome (10 cm3) et de cannelle (5 cm3) pour 1.000 cm3. Sert à parfumer certains élixirs.

COMPOUND MYRCIA SPIRIT N.F.

Solution dans 610 cm3 d'alcool de 8 cm3 d'essence de Myrcia (Pimenta racemosa — Myrtacées) 0 cm3 5 d'essence d'orange, 0 cm3 5 d'essence de piment, que l'on complète à 1.000 cm3 avec de l'eau distillée, et que l'on filtre après contact de 8 jours.

ETHYL NITRITE SPIRIT N.F.

Très ancienne préparation alcoolique renfermant en solution de 3 g. 5 à 4 g. 5 pour 100 cm3, de nitrite d'éthyle ($C_2H_5NO_2$). Se prépare dans le commerce à partir du « Concentrated Nitrous Ether 1 pour 21 » à 90 % environ de nitrite d'éthyle, présenté en ampoules de 22 g., que l'on mélange à basse température (inférieure à 17°) à 21 parties d'alcool préalablement glacé.

Cette solution doit être neutre. Le N.F. prescrit la recherche des acides libres et des aldéhydes, une identification du nitrite d'éthyle par détermination de sa température d'ébullition, et un dosage du produit par gazométrie.

Très sensible à la lumière, et à la chaleur, ce produit doit être conservé en petits flacons d'une dose, colorés, bien bouchés, dans un lieu frais et sombre, loin du feu.

Employé comme diurétique et diaphorétique à la dose de 2 cm3.

FORMIC ACID SPIRIT N.F.

Solution de 40 cm3 d'acide formique (en solution à 25 % environ) dans 225 cm3 d'eau distillée, puis addition d'alcool jusqu'à 1.000 cm3. Un essai de l'acide formique est prévu. Stimulant à l'intérieur, antiprurigineux à l'extérieur.

COMPOUND CARDAMOM SPIRIT N.F.

Solution alcoolique renfermant des essences de cardamome et d'orange (ââ : 100 cm3) de cannelle (10 cm3), de carvi, de girofle et 5 cm3 d'anéthol. Sert à parfumer certaines préparations.

ÉTUDE DES SOLUTIONS A SOLVANTS DIVERS

Solutions glycérinées

Nous envisagerons seulement les solutés dont le véhicule est constitué uniquement par de la glycérine et de l'eau.

Au Codex figurent deux solutés glycérinés l'un à base de phénol, l'autre à base d'iode, ce dernier à usage vétérinaire. Au Formulaire 1947 est indiqué un soluté glycérophéniqué.

L'U.S.P. XIII mentionne deux solutés glycérinés sous le nom de « GLYCERITES » (tanin; acide borique) et au N.F. figurent un glycéré à base d'iodure de zinc et d'iode, et un glycéré phénolé.

Un Soluté glycériné de phénol est donc inscrit au Codex et au N.F. Le « PHENOL GLYCERITE » N.F. est est obtenu par mélange d'une solution glycérinée de phénol liquide (200 cm3 de phénol liquide pour 790 cm3 de glycérine) et d'une solution aqueuse de citrate de sodium (ââ 10 g.) Employé après dilution comme antiseptique en gargarisme et bain de bouche.

Il est différent du soluté Codex, simple solution glycérinée à 3 % de phénol, et du « *Soluté glycérophéniqué* » du Formulaire 1947, à 1 % de phénol, peu chargé en glycérine.

Le GLYCERITE OF TANNIN est préparé en triturant jusqu'à mélange homogène, du tanin (20 g.) du citrate de sodium (1 g.) ajouté pour empêcher le brunissement du mélange par action du tanin sur les traces de fer de la glycérine et du sulfite de sodium sec (0 g. 2 comme conservateur) avec la moitié de la glycérine (39 g. 4). On ajoute le reste de la glycérine, on mélange, et l'on

chauffe au bain de sable, entre 115 et 120°, en agitant de temps en temps, jusqu'à dissolution complète.

Ce glycéré qui renferme 10 % de tanin, est un astringent employé en applications locales, pour le traitement des muqueuses de la bouche et de la gorge, et pour l'usage externe.

Il est différent du « *Glycéré au tanin* » du Codex à 16 % de tanin, de consistance semi-solide, et employé pour l'usage externe.

Le GLYCERITE OF BOROGLYCERIN contient 31 % d'acide borique et la moitié de son poids de boroglycérine, C3 H5 BO3 (47,5 à 52,5 %). Il est préparé en versant 310 g. d'acide borique par petites portions en agitant constamment, dans 450 g. de glycérine maintenue entre 140 et 150° par chauffage au bain de sable. Lorsque tout l'acide est dissous on continue à chauffer, en agitant fréquemment, et en brisant la pellicule superficielle qui se forme, jusqu'à réduction à 500 g. On obtient ainsi la « *boroglycerin* » privée d'eau qui se présente sous l'aspect d'une masse dure presque transparente et très hygroscopique. On ajoute ensuite 500 g. de glycérine, on mélange avec soin, et l'on place dans des récipients bien bouchés pour la conservation.

Ce « glycéré de boroglycérine » est surtout un excipient servant à préparer des solutions plus diluées par addition d'eau et de glycérine. L'eau ne doit pas être utilisée pour des dilutions inférieures à 1/18, sinon l'acide borique, moins soluble dans l'eau que dans la glycérine précipite. Il est employé également comme antiseptique léger pour les lavages de vessie et en suppositoires (COOK and MARTIN).

La glycérine boratée d'usage courant en France, ne figure ni au Codex ni aux Formulaires 47 et 48.

Le IODIDE AND ZINC IODIDE GLYCERITE N.F. renferme de l'iodure de zinc (8 %) et de l'iode (10 %) dissous au préalable dans l'eau distillée ; le soluté est en-

suite mélangé à la glycérine. Cette solution est utilisée comme topique à appliquer sur les muqueuses et le plus souvent dilué avec cinq fois son volume d'eau.

Solutés glycéro-alcooliques et hydro-glycéro-alcooliques

Les solutés glycéro-alcooliques de bromoforme du Codex 1949 et de vitamine D2 du Formulaire 48, et le soluté hydro-glycéro-alcoolique de digitaline du Codex, n'ont pas d'équivalent dans la pharmacopée des Etats-Unis.

La glycérine est cependant ajoutée fréquemment à des liquides alcooliques ou à des liquides hydro-alcooliques que nous avons étudiés par ailleurs : teintures, élixirs, lotions, où elle intervient comme conservateur, véhicule, voire même comme édulcorant.

Nous mentionnerons toutefois, deux solutés antiseptiques glycérinés du N.F.

L'ALKALINE AROMATIC SOLUTION, mélange d'une solution aqueuse glycérinée de bicarbonate de potassium et de borate de sodium et d'une solution alcoolique de thymol, d'eucalyptol et de salicylate de méthyle que l'on colore avec la solution d'amaranthe.

Cette solution alcaline au tournesol, de densité : 1.042 sensiblement isotonique, non irritante, est employée pure, ou diluée comme antiseptique buccal, nasal ou pharyngé. (COOK and MARTIN).

Ce produit est à rapprocher de notre phénosalyl ou « soluté antiseptique de phénol salicylé » qui ne s'emploie que dilué.

L'ANTISEPTIC SOLUTION N.F. préparée par mélange d'une solution aqueuse de 25 g. d'acide borique dans de l'eau distillée (obtenue à chaud) et d'une solution

alcoolique composée de thymol, de chlorothymol, de menthol, d'essence de thym et de salicylate de méthyle. Cette préparation s'emploie surtout en bains de bouche.

Solutés éthéro-alcooliques

Une seule solution éthéro-alcoolique figure au Codex 1949 : le COLLODION qui contient 5 % de fulmicoton officinal. Ce produit et le collodion élastique du Codex, mélange de 95 parties de collodion et de 5 parties d'huile de ricin, servent de véhicule pour la préparation des collodions médicamenteux officinaux (collodion acide composé et collodion salicylé Codex) (collodion à l'ichtyol-ammonium à 10 %, topique liquide salicylé et au thuya salicylé du Formulaire 47) et des collodions magistraux.

Le collodion est également inscrit à l'U.S.P. XIII. Rappelons que c'est à un étudiant en médecine de Boston, MASS, que l'on doit la première préparation du collodion, et son utilisation en médecine.

Le mode de préparation du collodion simple U.S.P. est sensiblement le même que celui du Codex. L'essai comporte la recherche de l'acide libre et le dosage du fulmicoton par pesée après évaporation du véhicule.

Le Codex fait également doser le fulmicoton par pesée, mais après précipitation dans un grand volume d'eau froide.

Le COLLODION FLEXIBLE américain, correspond à notre collodion élastique, mais il renferme 2 % de camphre et seulement 3 %, en poids, d'huile de ricin, dissous dans le collodion officinal. Il sert à la préparation de collodions médicameuteux. Aucun de ceux-ci n'est inscrit à l'U.S.P.

Le « SALICYLIC COLLODION » N.F. est obtenu en dissolvant directement 10 % d'acide salicylique dans

le collodion élastique, tandis que la préparation du collodion salicylé du Codex, également à 10 % nécessite la dissolution préalable du principe actif dans quelques gouttes d'éther alcoolisé, avant l'addition du collodion élastique.

L' « *Ether alcoolisé* » du Codex 1937 désigné communément sous le nom de Liqueur d'Hoffman est un mélange à poids égaux d'alcool à 90° et d'éther éthylique pur dont il faut rapprocher l' « Ether Spirit » du N.F. mélange d'éther (325 cm3) et d'alcool (qsp 1.000 cm3), plus riche en alcool que notre éther alcoolisé.

La dénomination de Liqueur d'Hoffmann est donnée au « *Compound Ester Spirit* » N.F. (Liquor Anodynus Hoffmanni) mélange d'éther rectifié (325 cm3), d'alcool à 95° (650 cm3), et d' « ethereal oil » (25 cm3) produit complexe, à base d'éther et d'huile lourde de vin. Ces produits sont employés comme carminatifs et digestifs.

Vins et vinaigres

Les « Vins médicinaux » ne figurent ni dans la pharmacopée américaine, ni au N.F., alors que six formules sont encore à notre Codex, et une au Formulaire 48.

Les « Vinaigres médicinaux » employés aux Etats-Unis, sont à base d'acide acétique dilué. Aucun n'est inscrit à l'U.S.P. XIII, mais le N.F. mentionne le VINAIGRE DE SCILLE, obtenu par macération pendant sept jours de 100 g. de squames de scille, dans 900 g. d'acide acétique dilué (à 6 % d'acide pur) et filtration. La liqueur est portée à ébullition puis refiltrée à chaud ; enfin, après refroidissement, on ajuste à 1.000 cm3 avec de l'acide acétique dilué.

Il est utilisé pour la préparation du sirop de scille N.F.

Il est comparable au *Vinaigre de scille du Codex 1937*, préparé par macération de 100 g. de scille, pendant huit jours, dans 980 g. de vinaigre officinal, additionnés de 20 g. d'acide acétique.

Ce dernier vinaigre apparaît donc comme plus riche en acide acétique, puisque le vinaigre officinal renferme déjà 6 % d'acide acétique.

Solutés huileux

Au Codex 1949 figurent des « Huiles Médicinales » et des « Solutés Huileux Injectables ».

HUILES MEDICINALES

Au nombre de sept dans l'édition de 1937, elles ne sont plus que quatre au Codex 1949 :

— huile camphrée,

— huile à l'essence de niaouli purifiée,

— huile de jusquiame composée,

— soluté huileux de calciférol.

Le Formulaire 1947 mentionne deux huiles médicinales et le Formulaire 1948 quatre solutés buvables huileux vitaminés.

Dans la pharmacopée des Etats-Unis, figurent des solutions huileuses sous les appellations diverses :

— l'oléum iodatum ou huile iodée,

— le camphor liniment ou liniment camphré,

— quatre oléovitamines ou huiles vitaminées (A, D et deux associations A et D).

D'autre part le N.F. mentionne un certain nombre d'huiles qui n'ont pas pour la plupart d'équivalent en France. Ce sont : la Phénolated Oil et l'Aromatic Castor Oil et quatre solutions à base d'huile de vaseline, désignées sous le nom de «Sprays» et destinées à être pulvérisées dans le nez ou la gorge, ou à être instillées dans le nez, ce sont :

Aromatic Spray, Ephédrine Spray, Compound Ephédrine Spray, Compound Menthol Spray.

Il n'y a donc que l'huile camphrée et le soluté de vitamine D qui soient communs aux deux pharmacopées.

HUILES CAMPHREES

Le « CAMPHOR LINIMENT » est obtenu en dissolvant du camphre naturel ou synthétique dans de l'huile de coton, préalablement chauffée au bain marie. Il contient 20 % de camphre ; il est donc deux fois plus riche que notre huile camphrée, préparée avec de l'huile d'arachide ou de l'huile d'olive.

Le dosage du camphre se fait par détermination de la perte de poids, après élimination du camphre par chauffage à 110° pendant deux heures et entraînement par un courant de gaz carbonique. Le Codex 1949 ne prévoit aucun dosage bien que l'édition de 1937 indique un dosage polarimétrique du camphre, applicable seulement lorsque le camphre dextrogyre est utilisé. La méthode de dosage de l'U.S.P. XIII, quoique imprécise présente l'avantage d'être applicable dans tous les cas.

HUILES VITAMINEES

« L'OLEOVITAMIN D », U.S.P. est une solution d'ergostérol (vitamine D2 ou viostérol) ou de 7 déhydrocholestérol (vitamine D3) irradiés, dans une huile végétale (non précisée). Chaque gramme contient 10.000 unités U.S.P. de vitamine D. Elle doit être exempte d'acides gras libres et titrée biologiquement.

Elle doit être conservée dans des récipients de petite capacité, bien bouchés, maintenus en lieu frais.

Le « SOLUTE HUILEUX DE CALCIFEROL » du Codex est une solution de vitamine D2 cristallisée, ou ergostérol irradié dans l'huile d'olive. Il titre 10.000 U.I. par cm3 que l'on doit vérifier par voie biologique, sur des

rats albinos, soumis préalablement à un régime rachitigène, comparativement à une solution huileuse d'ergostérol irradié, étalon, contenant 1 U.I., soit 0 microgramme 025 par microgramme.

Le titre est obtenu par comparaison des effets curatifs observés radiologiquement sur l'articulation tibio-fémorale des rats soumis à son action.

Ces deux solutés de vitamine, sont donc comparables à la différence prés que le titre est exprimé par centimètre cube en France et par gramme aux U.S.A., l'inverse de ce que l'on constate pour la plupart des médicaments liquides, titrés en volume aux U.S.A.

Les trois *solutés huileux de vitamine D2* du Formulaire 48, préparés avec une huile végétale neutralisée, sans précision sur sa nature, sont à des titres élevés : 20.000, 200.000 et 400.000 U.I. de vitamine D2 par centimètre cube. Aucun dosage n'est indiqué.

*
**

HUILES SPECIALES A L'U.S.P. XIII

OLEUM IODATUM

Elle est préparée avec une huile végétale dont la nature n'est pas précisée, selon une technique qui n'est pas indiquée dans la pharmacopée. Elle doit contenir 40 % d'iode (38 à 42 %) à l'état de combinaison organique.

Les caractères organoleptiques, un essai de solubilité, des méthodes d'identification, des essais de pureté, et le dosage argentimétrique de l'iode, sont mentionnés.

Elle doit être conservée à l'abri de la lumière, en flacons pleins et bien bouchés. Elle est généralement utilisée comme produit de contraste.

En France, on utilise également, et assez fréquemment, des huiles iodées à 40 % sous forme spécialisée. L'inscription au Codex d'une huile iodée officinale paraît souhaitable.

HUILES VITAMINEES A ET A + D

Ces trois huiles sont à base de vitamines A et D. L' « *OLEOVITAMIN A* » U.S.P. qui titre 50.000 à 65.000 unités U.S.P. de vitamine A, et pas plus de 1.000 unités U.S.P. de vitamine D par gramme, peut être une huile de poisson naturellement riche en vitamine, ou enrichie en vitamine A, aussi bien qu'une huile de poisson diluée par une huile végétale, ou encore, une huile végétale dans laquelle on a fait dissoudre de la vitamine A d'origine naturelle. Elle ne doit pas contenir d'acides gras libres, doit répondre aux essais biologiques relatifs aux préparations de vitamines A et D. Elle doit être conservée en récipients bien bouchés, à l'abri de l'air dans le vide, ou en présence d'un gaz inerte. Elle est généralement présentée en capsules de 5.000 à 25.000 unités par capsule.

Au Formulaire 48 figure « *un Soluté huileux buvable de vitamine A* », titrant 20.000 unités internationales par centimètre cube en ampoules de 1 cm3. Aucune indication n'est donnée sur la nature de l'huile employée et sur l'origine de la vitamine. Il s'agit donc de vitamine A naturelle officinale, ou axérophtol.

Notre soluté est donc bien moins concentré en vitamine A que le soluté officinal américain, de plus, il est absolument privé de vitamine D.

L' « *OLEOVITAMIN A and D* » à base d'huile de poisson naturelle, ou enrichie ou diluée ou à base d'huile végétale, doit titrer de 850 à 1.100 unités U.S.P. de vitamine A et de 85 à 110 unités U.S.P. de vitamine D par gramme.

Elle est comparable à notre *Huile de foie de morue officinale* qui doit contenir par gramme au minimum 600 unités internationales de vitamine A, et 85 U.I. de vitamine D, soit 2 mg. 125 de calciférol.

Quant à la « *CONCENTRATED OLEOVITAMIN A and D* » elle doit contenir de 50.000 à 65.000 unités U.S.P. de vitamine A et de 10.000 à 13.000 unités U.S. P. de vitamine D par gramme. Elle diffère donc de l'Oleovitamin A, par une teneur plus faible en vitamine D.

Les essais et les mesures de conservation de ces deux solutions huileuses sont les mêmes que pour les oléovitamines A et D citées précédemment.

SOLUTIONS HUILEUSES DU N.F.

AROMATIC CASTOR OIL N.F.

C'est une huile de ricin édulcorée à la saccharine, parfumée par de la vanille, de la coumarine et des essences de girofle et de cannelle, ajoutées à l'huile, après dissolution dans 30 cm3 d'alcool. Cathartique plus facilement absorbable que l'huile de ricin pure.

PHENOLATED OIL N.F.

A 5 g. pour 100 cm3 de phénol, dissous dans de l'huile d'olive, c'est un antiseptique externe plus riche en phénol que l' « huile phénolée » du Codex 1908 qui était à 2 % et à base d'huile d'œillette.

AROMATIC SPRAY N.F.

A base d'huile de vaseline, elle contient divers produits aromatiques (thymol, phénol, menthol, camphre, acide benzoïque, essences de cannelle et de girofle, salicylate de méthyle).

EPHEDRINE SPRAY N.F.

A base d'huile de vaseline, elle renferme du salicylate de méthyle et de l'éphédrine desséchée sur acide sulfurique (10 g. pour 1.000 cm3).

COMPOUND EPHEDRINE SPRAY N.F.

Elle est également à base d'huile de vaseline, et renferme 10 g. pour 1.000 cm3 d'éphédrine desséchée sur acide sulfurique, et en outre, de l'essence de thym, du menthol et du camphre.

COMPOUND MENTHOL SPRAY N.F.

A base d'huile de vaseline contient du menthol, du camphre (àà 10 g.) du salicylate de méthyle (3 cm3) et de l'eucalyptol (2 cm3) p. 1.000 cm3.

Ces quatre « Sprays » sont destinés à être pulvérisés dans le nez ou la gorge. L' « *Huile eucalyptolée composée* » du Formulaire 47 à base d'huile d'olive, d'eucalyptol, d'essence de niaouli (0 g. 60 pour 100 g.) de menthol (1 g. pour 100 g.) est à rapprocher de ces « Sprays » quant à ses usages. Des huiles médicinales préparées par macération puis infusion dans l'huile de sésame, étaient encore inscrites au N.F. Une « *Huile de Jusquiame composée* », entre autres, comparable à notre Baume Tranquile y figurait encore. Les éditions ultérieures n'ont pas retenu ces formules.

Solutés huileux injectables

Les solutés huileux injectables du Codex sont au nombre de trois : de calciférol, de camphre et de progestérone auxquels on peut ajouter huit solutés huileux injectables figurant au Formulaire 47, et treize figurant au Formulaire 48, tous d'usage très courant dans la thérapeutique actuelle.

Les trois solutés huileux injectables du Codex 1949, sont obtenus par dissolution des principes actifs dans l'huile d'olive neutralisée et stérilisée.

Dans la pharmacopée des Etats-Uins, une seule huile injectable est inscrite : l'Injection de diéthylstilboestrol. Au N.F. figure un soluté le « Camphor ampuls ».

Pour les solutés huileux injectables du Codex, et pour ceux du Formulaire 47, l'huile d'olive neutralisée est toujours employée ; cette huile est préparée suivant la technique du Codex, qui fixe à 0,15 % la limite supérieure de l'acidité. Par contre les solutés huileux injectables du Formulaire 48 sont préparés avec des huiles neutralisées et stérilisées, mais de provenance assez diverses semble-t-il étant donné l'absence de précision. Dans le cas particulier de certains solvants-retard pour injection de pénicilline, il faut employer de l'huile d'arachide anhydre, neutralisée, additionnée d'une faible proportion de cire blanche.

Dans l'U.S.P. XIII, aux Annexes, à propos des injections, des indications sont données pour les injections à véhicule non aqueux, qui sont généralement à base d'huile ; le solvant huileux doit être d'origine végétale, sans odeur ou presque, ne présenter ni goût, ni odeur de rance. Il doit rester limpide à 10°, il ne doit pas contenir d'huiles minérales (test de l'huile d'amandes douces), doit avoir un indice de saponification compris entre 185 et 200, un indice d'iode compris entre 79 et 128. Les acides gras libres, contenus dans 10 g. de liquide, ne doivent pas exiger plus de 1 cm3 de Na OH N/10 pour leur neutralisation, soit une acidité limite de 0 g. 282 pour 100 g. (exprimée en acide oléïque). L'acide oléïque est le seul acide gras pouvant entrer dans la composition d'une injection. Des mono ou diglycérides synthétiques peuvent être utilisés comme véhicules pour injections, à condition d'être fluides à 10°, et d'avoir un indice d'iode inférieur à 140.

Les injections à base de véhicules non aqueux, doivent être préparées comme toutes les solutions injectables, en prenant toutes précautions utiles.

Pour les injections à véhicule composé, il est prévu que le nom et le pourcentage de chacun des compo-

sants, doivent être indiqués sur l'étiquette, à l'extérieur de l'emballage, d'une ou de plusieurs ampoules.

Nous pouvons distinguer les :

HUILES INJECTABLES COMMUNES AU CODEX ET AU N.F.

HUILE CAMPHREE INJECTABLE

Le Codex indique une huile injectable à 10 % de camphre naturel ou synthétique, dans l'huile d'olive neutralisée et stérilisée. Le camphre et l'huile sont chauffés au B.M. à 60°, dans un flacon stérilisé muni d'un bouchon de verre, jusqu'à dissolution. La solution obtenue est filtrée, et stérilisée à 115° pendant 20 minutes.

Le « *CAMPHOR AMPULS* » N.F. est une solution de titre non précisé (20 % en général) préparée avec du camphre naturel ou synthétique, dans une huile fixe convenable. L'huile est d'abord chauffée au B.M. dans un récipient bouché pour éviter les pertes de camphre par volatisation au cours de l'opération ; le camphre y est dissous par agitation sans chauffer davantage. Enfin la solution est ajustée au volume voulu. Les ampoules d'huile camphrée sont stérilisées par chauffage à 100° pendant 30 minutes, ou par n'importe quel autre procédé convenable, pourvu qu'elles répondent au Test de Stérilité de l'U.S.P. XIII.

Le mode de préparation est sensiblement le même dans les deux pays, mais le procédé de stérilisation du Codex est plus strict que celui du N.F. qui prescrit en outre, un dosage du camphre que le Codex n'indique pas.

L' « *Huile éthéro-camphrée* » du Codex n'a pas d'équivalent officiel aux Etats-Unis.

HUILE INJECTABLE PARTICULIERE A L'U.S.P. XIII

L'INJECTION DE DIETHYLSTIBOESTROL est une solution huileuse ou à base d'autre solvant, contenant 0 mg. 5 à 1 mg. de produit actif par centimètre cube. Ell doit être stérilisée à l'autoclave. Un dosage colorimétrique du principe actif est prescrit.

Le Formulaire 1947, indique deux solutés huileux injectables à base d'oestrogènes, l'un de « *Benzoate d'oestradiol* » ou benzoate de dihydrofolliculine, à 0 g. 10 et 0 g. 50 pour 100 cm3 d'huile d'olive neutralisée, l'autre de « *Dienoestrol* » à 0 g. 05 de dihydroxydiphényléthylène dans 100 cm3 d'huile d'olive neutralisée, sans indiquer de mode de préparation ni de technique d'essai.

Solutés préparés avec des solvants particuliers

Il existe dans la Pharmacopée des Etats-Unis, deux solutions simples, désignées sous le nom de « Liquors » et préparées avec ses solvants particuliers :

La CHLOROAZODIN SOLUTION ou LIQUOR CHLOROAZODINI est une solution de chloroazodin dans la triacétine. La chloroazodin est une nouvelle chloramine dérivée de la guanidine, encore peu employé en France.

La SAPONATED CRESOL SOLUTION ou LIQUOR CRESOLIS SAPONATUS renferme 50 % de crésol en combinaison avec une solution de savon, préparé extemporanément par action de la potasse (73 g.) ou d'un mélange de potasse (15 g.) et de soude (37 g.) p. 1.000 centimètres cubes, sur 350 cm3 d'huile végétale quelconque (à l'exclusion des huiles de coco et de palme) ou sur les acides gras qui en dérivent. Cette solution peut renfermer de l'alcool (55 p. 1.000 cm3) destiné à faciliter la dissolution du savon formé au cours de la préparation. L'U.S.P. prescrit un dosage du crésol.

C'est un antiseptique puissant, d'un usage très large aux Etat-Unis (désinfection des instruments, des selles, etc...). Parfois utilisé en injections vaginales, après dilution à 1/500. Cette solution présenterait une certaine toxicité (COOK and MARTIN).

Cette solution peut être rapprochée de notre *Soluté alcalin concentré de crésylol* ou *crésylol sodique dissous*, obtenu par dissolution de 450 g. de crésylol officinal dans 450 g. de soude caustique liquide. Il ne renferme pas de savon. Sensiblement de même concentration en crésylol que la solution américaine, mais beaucoup plus alcalin qu'elle, notre soluté ne s'emploie jamais que dilué dans 15 à 30 fois son poids d'eau ordinaire. Désinfectant.

DEUXIEME PARTIE

Les sirops

Le Codex 1949 mentionne quarante-quatre sirops.

Aux Formulaires 47 et 48 figurent treize autres formules.

La pharmacopée américaine n'en indique que douze et le N.F vingt-quatre.

Six sont communs aux deux pharmacopées :

— Sirop d'acide citrique,
— » de baume de tolu,
— » d'écorce d'orange amère,
— » de fleur d'oranger,
— » d'ipécacuanha,
— Sirop de gomme,

Sept sont cammuns au Codex et au N.F. :

— Sirop simple.
— » de goudron,
— » d'hypophosphite de calcium,
— » de cerise,
— » d'iodure de fer,
— » de sulfogaïacol,
— » de térébenthine.

Cinq sont spéciaux à la pharmacopée des Etats-Unis:

— Glycyrrhiza Syrup,
— Hydriodic Acid Syrup,
— Orange Syrup,
— Senna Syrup,
— Wild Cherry Syrup.

Les sirops des deux pharmacopées sont préparés suivant les deux modes principaux : dissolution du sucre dans un véhicule médicameuteux ou mélange de sirop simple et d'un liquide médicamenteux.

Nous allons d'abord étudier les qualités du sucre employé et le sirop simple qui sert de type et de base à la préparation d'autres sirops.

LE SUCRE

Le sucre employé pour la préparation des sirops figure au Codex sous l'appellation de « sucre blanc officinal ». C'est du saccharose pur anhydre, retiré de la canne à sucre ou de la betterave, et présenté sous des formes diverses : grains, semoule, glacé, pains, etc... Il ne doit pas renfermer plus de 0,1 % d'eau ni plus de 0,075 % de matières minérales fixes. Un examen polarimétrique d'une solution à 16 g. 29 de sucre sec (sans précision de la température de dessication) pour 100 cm3 à 15°, doit donner une déviation d'au moins 21° 60 au tube de deux décimètres (αD : + 66° 54 à la température ordinaire, pour des solutions aqueuses contenant 5 à 30 g. pour 100 g. de sucre).

Il doit être conservé à l'abri de l'humidité pour éviter toute hydrolyse.

La Pharmacopée prescrit du saccharose d'origine quelconque (canne, betterave ou autre) anhydre, dont le pouvoir rotatoire spécifique doit être de 65° 9 à 20° C., en opérant sur une solution de sucre séché à 100° jusqu'à poids constant, de 26 g. pour 100 cm3.

Il doit satisfaire à des essais plus nombreux que ceux du Codex : cendres non supérieures à 0,05 % (exigences supérieures à celles du Codex), réaction neutre, absence de chlorures et de calcium. Des traces de sulfate jusqu'à 6 pour 100.000, et de métaux lourds, jusqu'à 5 pour 1.000.000, sont tolérées. En outre le « sucrose » ne doit pas renfermer de matières insolubles se déposant par repos prolongé, ni de matières colorantes (ultramarine ou bleu de Prusse) que l'on recherche en examinant une solution aqueuse à 50 % en poids, sous une épaisseur de 25 mm sur fond blanc : le liquide doit être incolore ou, au plus, faiblement jaune. Enfin la teneur en sucre interverti, déterminée par action sur une liqueur cuproalcaline, ne doit pas dépasser 0,3 %.

Les exigences de l'U.S.P. XIII sont donc bien plus grandes que celles de notre pharmacopée, quant à la qualité du sucre.

La proportion de sucre employé pour les divers sirops est sensiblement la même dans les deux Pharmacopées : 850 g. pour 1.000 cm3 de sirops (U.S.P. XIII) 180 g. pour 280 g. ou 848 g. 5 pour 1.000 cm3 de sirop de densité 1,32 (Codex).

LE SIROP SIMPLE

Notre Pharmacopée mentionne un sirop préparé à chaud et un sirop préparé à froid.

Le sirop à chaud qui est le plus employé est obtenu par dissolution à chaud de 165 g. de sucre dans 100 cm3 d'eau distillée. On fait bouillir jusqu'à ce que la densité soit 1,26 ; on passe et on filtre. Il doit être sensiblement incolore.

Le sirop à froid est préparé par dissolution à froid de 180 g. de sucre dans 100 g. d'eau distillée. Il est incolore.

Ces deux sirops doivent marquer 1,32 au densimètre à 15° C. et la déviation polarimétrique, après dilution au dixième, avant et après interversion, doit être comprise entre certaines limites.

Le sirop simple de la pharmacopée américaine peut être préparé à froid ou à chaud :

A froid : On opère par lixiviation ; le sucre à l'état granulé (850 g.) est placé dans un percolateur ordinaire dont le fond est garni d'un tampon de coton hydrophile, légèrement tassé. On verse 450 cm3 d'eau distillée, on laisse le liquide s'écouler goutte à goutte. Lorsque tout le liquide est écoulé, si la dissolution est incomplète, on reverse dans le percolateur une portion de liquide suffisante pour dissoudre le sucre restant. On complète ensuite à 1.000 cm3, avec de l'eau et l'on mélange. Le sucre granulé est employé de pré-

férence si l'on veut une opération correcte, sinon la masse devient compacte et ne laisse plus passer l'eau. Le sirop obtenu est bien limpide.

A chaud : On porte 450 cm3 d'eau à l'ébullition ; on ajoute 850 g. de sucre et l'on continue à chauffer avec précaution en agitant continuellement, jusqu'à ce que le sucre soit dissous et que la température du sirop soit de 100° C.

On ne fait donc pas bouillir le sirop comme l'indique le Codex, ce qui évite l'interversion d'une quantité notable de saccharose.

On filtre ensuite sur coton ou sur un autre filtre convenable ; on lave le filtre avec de l'eau distillée chaude que l'on ajoute au sirop jusqu'à obtention d'un volume de 1.000 cm3.

Ce sirop quel que soit le mode de préparation doit avoir une densité de 1,313 à 25° C., et doit être conservé dans des récipients bien bouchés, de préférence à une température ne dépassant pas 25° C. Aucun essai n'est précisé.

METHODES GENERALES DE PREPARATION DES SIROPS

CODEX

Les sirops du Codex sont préparés par dissolution du sucre dans un liquide médicamenteux, ou bien à partir du sirop de sucre. L'édition de 1949, comme celle de 1937, admet la préparation de quelques sirops (sept) soit par le procédé général, soit au moyen d'extraits concentrés pour sirops obtenus par une technique bien précisée, de manière que le mélange de 100 g. d'extrait à 900 g. de sirop simple donne un sirop analogue au produit préparé directement. Ces sirops seraient plus aromatiques et leur densité serait plus faible ; mais un tel procédé de préparation ne doit pas être appliqué à tous les sirops.

Les sirops doivent avoir une densité de 1,32 à 15° C et de 1,26 à l'ébullition (température 105° environ). Toutefois, les sirops de sucs de fruit et de gomme marquent 1,33 à 15° et le sirop iodotannique 1,30.

U.S.P. XIII

Quatre méthodes sont admises par la pharmacopée : par dissolution à chaud, par dissolution à froid, par percolation et par mélange du sirop de sucre avec un liquide médicamenteux.

— La dissolution à chaud est indiquée seulement à l'U. S.P. XIII pour le sirop simple, mais elle peut être employée pour les produits non volatils et non altérables par la chaleur (COOK and MARTIN).

— La dissolution du sucre à froid est prescrite pour la plupart des sirops. Le sucre est dissous par agitation dans une quantité de liquide déterminée, ordinairement 850 g. dans 450 cm3 de liquide. On complète ensuite à 1.000 cm3 et l'on filtre. On opère dans une bouteille d'une capacité deux fois plus grande que le volume de sirop à préparer, bien bouchée pour éviter toute souillure, que l'on agite fréquemment, jusqu'à dissolution du sucre, en la couchant pendant les intervalles de repos ; on peut également utiliser des agitateurs mécaniques (COOK and MARTIN).

Pour la préparation de certains sirops à base de substances peu solubles, ou de teintures, une méthode spéciale est indiquée : par exemple pour les sirops d'orange et de baume de tolu, on triture la teinture avec du talc purifié (orange) ou du carbonate de magnésie (sirop de tolu) ; on étend d'eau distillée et l'on filtre jusqu'à obtention d'un liquide clair dans lequel on fait dissoudre le sucre. Lorsque le sirop renferme des essences, on divise l'essence dans un grand volume d'eau et on laisse en contact pendant 24 heures, en lieu frais, en agitant fréquemment, puis on filtre. Le sucre est dissous à froid dans le filtrat (sirop de séné).

— La dissolution par percolation, particulière à la Pharmacopée américaine, est recommandée pour divers sirops : on opère comme pour le sirop simple. Ces sirops sont aussi filtrés. Il existe en Amérique des percolateurs spéciaux pour sirop (Hevel and Hardesly Syrup Percolation) qui permettent d'avoir en permanence un sirop convenablement préparé, limpide.

— Enfin la dernière méthode consiste à mélanger le sirop simple à des extraits fluides, des teintures, des essences, ou d'autres liquides. Les sirops ainsi préparés à partir de solutions alcooliques, renfermant des résines ou des essences, sont souvent troublés. Le procédé de division de la teinture dans l'eau, avec ou sans macération, cité ci-devant, est préférable.

Les sirops d'acide citrique, de réglisse, d'ipéca, de rhubarbe aromatique et de salsepareille composé, sont obtenus par simple mélange.

De la glycérine est ajoutée dans les sirops de merisier et d'ipéca.

La densité est indiqué seulement pour le sirop simple : 1,313 à 25° C.

ETUDE COMPARATIVE

De cette étude des méthodes de préparation des sirops, dans la pharmacopée des deux pays, nous retenons pour l'Amérique, le souci d'éviter l'interversion du sucre par un chauffage prolongé ou par ébullition, la réduction de la quantité de sucre, lorsque le sirop renferme d'autres substance dissoutes, l'adoption de méthodes spéciales, telles que la percolation, la division dans une substance inerte, talc et surtout carbonate de magnésie, suivie ou non d'une macération pour les substances volatiles peu solubles.

Notons que le procédé par simple mélange de sirop de sucre et d'extrait fluide pour sirop, n'existe pas dans

la pharmacopée américaine, aucun extrait pour sirop n'y étant mentionné.

CARACTERES - ESSAIS - CONSERVATION

Les caractères et réactions d'identification ne sont mentionnés au Codex, que pour les sirops de gomme, iodotannique, d'iodure de fer, de nerprun, de quinquina et simple et à la Pharmacopée américaine pour le sirop d'acide iodhydrique.

En matière d'essai, la Pharmacopée américaine s'étend encore moins que le Codex, puisque seul l'essai du sirop d'acide iodhydrique y figure. Au Codex un essai des sirops de suc de fruit, de gomme, iodotannique, d'iodure de fer et simple est prévu.

La conservation des sirops est indiquée dans les deux pharmacopées : dans des bouteilles bien sèches que l'on remplit seulement après refroidissement du sirop, que l'on bouche avec soin et que l'on conserve en lieu frais, pour tous les sirops en général (Codex) ; dans des flacons bien bouchés, à une température ne dépassant pas 25° C. (U.S.P.) L'emploi de flacons préalablement stérilisés qui seraient complètement remplis, la conservation à l'obscurité, sont recommandés.

La posologie des sirops est indiquée dans la pharmacopée américaine, par centimètres cubes, et aussi par cuillerées comme en France.

Etude des sirops communs aux deux pharmacopées

Le Sirop simple a déjà été étudié.

SIROP D'ACIDE CITRIQUE - « CITRIC ACID SYRUP »

La composition de ce sirop est à peu près la même dans les deux pays : acide citrique (10 g. pour 1.000 centimètres cubes U.S.P., 10 g. pour 1.000 g. Codex). Il est aromatisé avec de l'alcoolature de citron en Fran-

ce (20 g. pour 1.000 g.), avec de la teinture de citron en U.S.A. (10 cm3 pour 1.000 cm3).

Une différence est à signaler dans la préparation : dissolution directe de l'acide dans le sirop (Codex) dissolution préalable dans l'eau distillée (U.S.P.).

SIROP DE FLEUR D'ORANGER « ORANGE FLOWER SYRUP »

Le procédé de préparation est le même dans les deux pharmacopées : dissolution à froid, mais aux Etats-Unis, il peut également être préparé par percolation.

La quantité d'eau de fleur d'oranger est deux fois plus faible aux Etats-Unis.

SIROP DE BAUME DE TOLU « BALSAM TOLU SYRUP »

Le sirop américain est obtenu de façon très différente du nôtre : par précipitation de la teinture : 50 cm3 de teinture sont mélangés intimement au mortier, avec 10 g. de carbonate de magnésie et 60 g. de sucre. On ajoute alors progressivement en triturant 430 cm3 d'eau distillée. On filtre jusqu'à obtention d'un liquide clair dans lequel on fait dissoudre le sucre par solution simple, à température peu élevée, ou par percolation. Ce sirop renferme 2 à 4 % en volume d'alcool éthylique. Il est surtout employé pour parfumer certains sirops pectoraux.

Ce procédé de préparation qui a été étudié et critiqué dans le passé par de nombreux auteurs (ASTRUC) donnerait des sirops inférieurs à celui du Codex, et renfermant des substances étrangères préjudiciables à leur emploi dans la préparation de certaines potions ou sirops composés (CAMBE). Les caractères organoleptiques sont d'ailleurs différents, la couleur est plus foncée, jaune citron en général, l'odeur est moins suave ; celle de l'alcool est toujours perceptible.

SIROP D'IPECACUANHA - « IPECAC SYRUP »

Le sirop américain est préparé par mélange d'extrait fluide d'ipéca (70 cm3), de glycérine (100 cm3) et de sirop simple (qsp 1.000 cm3). Il contient 1 à 2,5 % d'alcool.

Ce procédé se rapproche de celui du Codex 1949, mélange d'une solution alcoolique d'extrait et de sirop simple.

Au point de vue activité, ils sont sensiblement comparables, mais ni l'un ni l'autre ne correspond au sirop adopté par la Conférence de Bruxelles, qui contient une proportion moindre d'ipéca.

Etude des sirops communs au Codex et au N.F.

SIROP DE GOMME - « ACACIA SYRUP »

Tous deux sont à 10 % de gomme arabique. Aux Etats-Unis, la gomme pulvérisée est dissoute à chaud au B.M. Le sirop obtenu est ensuite additionné de 1 % de benzoate de soude et aromatisé à la vanille.

En France la gomme entière est dissoute à froid, puis le sucre est dissous dans ce soluté à une douce chaleur ; on porte ensuite à l'ébullition puis l'on passe. Ce sirop refroidi doit marquer 1,33 au densimètre.

Le Codex indique des caractères organoleptiques et un essai, mais pas de mode de conservation. Le N.F. signale seulement que ce sirop doit être tenu à l'abri d'une chaleur excessive.

SIROP DE CERISE - « CHERRY SYRUP »

Le sirop Codex se prépare en chauffant jusqu'à ébullition du suc de cerise filtré avec une quantité convenable de sucre pour obtenir un sirop marquant 1,33 au densimètre.

Le « Cherry syrup » du N.F. se prépare également

à chaud au B.M. par dissolution de 800 g. de saccharose dans 475 g. de suc de fruit ; la quantité de sucre employé est donc constante, alors qu'en France elle dépend de la densité du suc. Il contient en outre 2 % d'alcool. Il doit être conservé en flacons bouchés, et à l'abri d'une chaleur excessive ; mais pas d'essai alors que le Codex prescrit la recherche de matières colorantes employées frauduleusement.

Les sirops de *mûres*, de *groseilles* et de *framboises* du Codex et le « *Raspberry Syrup* » du N.F. présentent les mêmes caractères que les deux sirops précédents.

SIROP D'HYPOPHOSPHITE DE CALCIUM « COMPOUND HYPOPHOSPHITE SYRUP »

Celui du Codex 1937 est un sirop à 1 % d'hypophosphite de calcium, aromatisé avec du sirop de fleur d'oranger, préparé par simple dissolution dans du sirop simple préparé à froid.

Celui du N.F., plus complexe, contient en outre de l'hypophosphite de calcium (3,5 %) des hypophosphites de sodium et de potassium (1,8 %) de l'acide hypophosphoreux et de la glycérine. Il est préparé par dissolution à froid du sucre dans le liquide médicamenteux.

Ce sirop est beaucoup plus riche en produit actif que notre sirop d'hypophosphite de calcium du Codex 1937. C'est un tonique que l'on doit tenir à l'abri d'une chaleur excessive et qui ne doit pas être délivré s'il présente une coloration brunâtre.

Le N.F. présente aussi le « *Compound hypophosphite syrup* » de formule encore plus complexe que le précédent, qui renferme outre les hypophosphites de calcium, potassium, sodium, fer et manganèse, de l'acide hypophosphoreux, de la strychnine (0,1 pour 1.000 cm3) et de la quinine, d'emploi facultatif.

Même mode de conservation que le précédent, mais en flacons colorés.

Ce sirop n'a pas d'équivalent en France.

SIROP D'IODURE DE FER « FERROUS IODIDE SYRUP »

Celui du Codex est préparé en faisant réagir sur 1 g. 5 de limaille de fer, par petites portions, en agitant doucement 4 g. 10 d'iode, en présence de 10 cm3 d'eau distillée. Le soluté d'iodure de fer obtenu, filtré sur un très petit filtre de papier, de porcelaine ou de verre, avec plaque poreuse, est mélangé au sirop simple dans lequel on a dissous au préalable 1 g. d'acide tartrique.

Le Ferrous Iodide Syrup N.F. se prépare également en faisant réagir 60 g. d'iode sur 20 g. de copeaux (ou fils) de fer fins, en présence de 200 cm3 d'eau distillée. La réaction se fait lentement en agitant de temps en temps, et en refroidissant avec l'eau froide si c'est nécessaire. Lorsque la solution est complète, et que l'odeur d'iode a complètement disparu, le liquide vert clair est porté à ébullition afin d'y faire dissoudre le sucre. Le volume est porté à 1.000 cm3 avec de l'eau distillée chaude, ayant servi au rinçage du ballon et du filtre, et après refroidissement à 25° C avec une portion d'eau distillée contenant 5g. d'acide hypophosreux.

Ce sirop renferme 5 % en poids d'iodure de fer (limite : 6,5 à 7,5 pour 100 cm3 en volume) mais il est moins riche en sucre. Il correspond à celui de la Convention Internationale de Bruxelles 1925.

Dans cette formule l'acide hypophosphoreux peut être remplacé par de l'acide citrique (1 g. 3) pour retarder la décoloration. D'autre part le N.F. donne un procédé de préparation de ce sirop par simple mélange

d'une solution concentrée d'iodure de fer à 47 %, avec 15 fois son volume de sirop simple ; le produit obtenu se rapproche davantage de notre sirop par le mode de préparation, bien que la concentration en iodure de fer, demeure bien supérieure (2,94 pour 100 cm3 au lieu de 0,5 pour 100 g. en France).

Mêmes caractères organoleptiques même titrage argentimétrique dans les deux pays. Le sirop N.F. doit avoir une densité de 1,37 et ne pas renfermer d'iode libre.

Ce sirop doit être conservé en flacons bouchés, et le Codex recommande en outre de l'exposer à la lumière, ce qui n'est pas indiqué au N.F.

SIROP DE SULFOGAIACOL

Le sirop du Codex est à 50 g. pour 1.000 g. de gaïacolsulfonate de potassium. Il est préparé en dissolvant le sel pulvérisé à chaud, dans un mélange de 100 g. de sirop d'écorces d'orange amère, et 50 g. d'eau distillée, en complétant à 1.000 g. avec du sirop d'écorce d'orange amère.

Le sirop N.F. est obtenu en dissolvant par agitation 75 g. de gaïacolsulfonate de potassium dans un mélange de 100 cm3 d'eau distillée et d'une certaine quantité de sirop d'Eriodictyon. Après dissolution complète, on filtre sur coton on ajuste à 1.000 cm3 avec le même sirop. Le N.F. recommande de conserver ce sirop à l'abri d'une chaleur excessive.

SIROP DE GOUDRON - « PINE TAR SYRUP »

Le sirop du Codex 1937 est préparé avec du goudron de pin ou goudron de Norvège, que l'on fait dissoudre après l'avoir divisé, avec du sable calciné et lavé, dans de l'eau distillée à 60°, par digestion de deux heures, en agitant de temps en temps. Avec le digesté filtré, on prépare au B.M. un sirop à chaud.

Le « Pine Tar Syrup » N.F. se prépare avec du goudron de pin (Tar oil) à froid, par agitation de quinze minutes, puis digestion de 24 heures dans l'eau distillée. Après filtration, on dissout à froid dans le liquide clair obtenu, du saccharose.

A conserver à une température inférieure à 25° C.

SIROP DE POLYGALA - « SENEGA SYRUP »

Celui du Codex est préparé à chaud par dissolution du sucre, dans un infusé de polygala (infusion de 6 heures de 100 g. de racine de polygala dans 1.500 g. d'eau bouillante) ou par mélange de sirop simple à l'extrait pour sirop déjà étudié.

Le « Senega Syrup » N.F. résulte du simple mélange de 200 cm3 d'extrait fluide de Polygala senega, de solution diluée d'ammoniaque et de sirop simple. Il est légèrement alcoolisé et alcalin. Emploi restreint en Amérique.

SIROP DE TEREBENTHINE
COMPOUND WHITE PINE SYRUP

Préparé en France avec de la térébenthine de pin (100 g.) par digestion de 3 heures au B.M. couvert, dans 1.000 g. de sirop simple, et filtration sur papier.

Le « Compound White Pine Syrup » N.F. est une formule extrêmement complexe préparé par macération de 12 heures puis percolation, de plusieurs drogues végétales : white pine, wild cherry, aralia, bourgeons de peupliers, sassafras, sanguinaire, au moyen d'un mélange, d'eau, d'alcool, et de glycérine.

On ajoute ensuite du chloroforme, de la solution d'amaranthe et du sucre. Expectorant.

Le « *Compound White Pine Syrup with Codeine* » renferme en outre 2 g. pour 1.000 cm3 de phosphate de codéïne. Narcotique et expectorant.

Etude de quelques sirops communs au N.F. et aux Formulaires 1947 et 1948

SIROPS DE BROMURES

Celui du Formulaire 47 contient des quantités égales (12,5/1.000) de bromures de potassium, de sodium et de calcium. Il est aromatisé au sirop d'écorces d'orange amère.

Le « *SIROP POLYBROME* » du N.F. renferme cinq bromures : sodium et potassium (8 %), ammonium (5 %), calcium (2,5 %) lithium (0,8 %), donc bien plus riche que le nôtre, légèrement alcoolisé (4 à 5 %) par la teinture de vanille servant à l'aromatiser. A conserver en flacons à l'abri d'une chaleur excessive.

Le Formulaire 47 indique encore un « *Sirop de bromure composé au chloral* » à 1,70 % de bromure de calcium, et 0,30 % de chloral, comme calmant pour les enfants de moins de trente mois.

Signalons que le Codex 1949 indique également un « *Sirop de trois bromures* », à 55 g. pour 1.000 g. de bromures de potassium de sodium et de strontium ; réservé à l'usage vétérinaire.

Etude de quelques sirops particuliers à la pharmacopée des Etats-Unis

HYDRIODIC ACID SYRUP

Ce sirop est obtenu en dissolvant une faible quantité de sucre (450 g. pour 1.000 cm3) dans de l'acide iodhydrique dilué U.S.P. contenant 10 g. pour 100 d'HI, et 0,6 à 1 g. d'acide hypophosphoreux, pour éviter la libération d'iode. Il contient 1,3 à 1,5 grammes d'acide dans 100 cm3. Il est incolore ou légèrement jaunâtre,

limpide, inodore, à saveur douce et acidulée. Sa densité est de 1,18 à 25°, donc inférieur à celle des autres sirops U.S.P.

L'identification de l'acide iodhydrique, la recherche de l'iode libre par l'amidon, et le dosage du principe actif (par argentimétrie), sont prévus. Le sirop doit être conservé à une température au moins égale à 25°, pour éviter la cristallisation du sucre.

Ce sirop est à rapprocher de notre sirop iodotannique, dont l'iode est à l'état d'acide iodhydrique, mais sensiblement cinq fois moins riche en acide iodhydrique (0 g. 20 d'iode par 100 g. de sirop, soit 0 g. 27 environ d'acide iodhydrique pour 100 cm3) que le sirop U.S.P.

La densité du sirop Codex est également inférieure à celle des autres sirops officinaux. La recherche de l'iode libre et le dosage de l'iode sont indiqués.

ORANGE SYRUP

La préparation rappelle celle du sirop de tolu : 50 cm3 de teinture d'écorce d'orange douce sont triturés avec 15 g. de talc purifié, 5 g. d'acide citrique, et 400 centimètres cubes d'eau distillée que l'on ajoute graduellement. On filtre jusqu'à filtrat clair et l'on fait dissoudre le sucre à froid dans ce liquide. C'est un sirop aromatique, altérable, qui peut prendre une odeur et une saveur térébenthinées. Il doit être alors rejeté.

GLYCYRRHIZA SYRUP

Préparé par simple mélange d'extrait fluide (250 cm3), d'essences d'anis (0,5 cm3) et de fenouil (0,05 cm3) avec du sirop simple (qsp 1.000 cm3). Sirop aromatique, employé comme véhicule pour les produits amers ou nauséeux (sels de quinine).

WILD CHERRY SYRUP

Avec des écorces de merisier en poudre grossière (150 g.) et de l'eau distillée, on prépare 400 cm3 de percolé, dans lequel on fait dissoudre le sucre par solution ou par percolation. On ajoute de la glycérine (150 cm3) et de l'alcool (20 cm3). On filtre si c'est nécessaire. Il contient 1 à 2 % d'alcool et sert de véhicule pour les sirops pectoraux.

AROMATIC RHUBARB SYRUP

Il est préparé en dissolvant 1 g. de carbonate neutre de potassium dans 150 cm3 de teinture de rhubarbe composée (à base de rhubarbe, de cannelle de Ceylan, de clous de girofle, et de noix muscade) ; on mélange à du sirop simple (qsp 1.000 cm3).

Il possède des propriétés astringentes (acide rhéotannique) et laxatives, utilisées dans le traitement des diarrhées estivales des enfants, à la dose usuelle de 10 centimètres cubes.

Ce sirop peut être rapproché de notre *Sirop de rhubarbe composé* du Codex 1937, obtenu soit par dissolution du sucre dans un infusé de diverses plantes, soit par mélange de sirop simple (900 g.) à un extrait pour sirop de rhubarbe composé (100 g.) Ce dernier procédé fournit un sirop légèrement alcoolisé (2 % environ) comme le sirop américain.

Notre sirop de rhubarbe est surtout employé comme laxatif en thérapeutique infantile à la dose de 10 à 30 grammes.

Le« *Rhubarb Syrup* » *N.F.* préparé par simple mélange de 100 cm3 d'extrait fluide de rhubarbe, de 4 cm3 d'Esprit de cannelle de 10 g. de carbonate de potassium préalablement dissous dans de l'eau distillée, et de sirop simple, est également employé comme laxatif et astringent dans les diarrhées infantiles.

COMPOUND SARSAPARILLA SYRUP

Il renferme des extraits fluides de salsepareille (200 centimètres cubes) et de réglisse (15 cm3) des essences d'anis et de sassafras, du salicylate de méthyle (àà : 0 cm3 2) et de l'alcool (19,4 cm3) que l'on mélange avec du sirop simple (qsp 1.000 cm3). Il serait employé comme dépuratif et comme véhicule pour la préparation des sirops d'iodures alcalins et autres sels minéraux (bromures composés).

Le *Sirop de salsepareille composé* qui figurait encore au Codex 1937, était de composition complexe et d'emploi sans doute beaucoup plus limité. Il était également préparé à partir d'extrait de salsepareille et de diverses autres drogues.

SENNA SYRUP

Ce sirop est obtenu par mélange d'extrait fluide de séné (250 cm3) d'essence de coriandre (5 cm3) et de 330 cm3 d'eau distillée ; après agitations répétées, pendant 24 heures ; on filtre, on étend d'eau, on fait dissoudre le sucre dans le filtrat puis on mélange bien et l'on filtre. Ce sirop contient 5,5 à 6,75 % d'alcool. Il est employé comme laxatif à la dose de 8 cm3.

Sirops particuliers au N.F.

FERROUS SULFATE SYRUP N.F.

Il est obtenu par solution de sulfate ferreux (40 g.) et d'acide citrique dans de l'eau distillée. Il est aromatisé à l'esprit de menthe poivrée.

IPECAC AND OPIUM SYRUP N.F.

Il est obtenu par simple mélange de 85 g. de teinture d'ipéca et opium N.F. et de sirop simple. Il est aromatisé avec de l'esprit de cannelle. Il a très peu de points communs avec notre sirop d'ipéca composé ou de Desessartz, qui est une préparation complexe, plutôt expectorante que sédative, obtenue également par mélange d'extrait pour sirop d'ipéca composé et de sirop simple.

AROMATIC ERIODICTYON SYRUP N.F.

De formule complexe, il renferme 32 cm3 d'extrait fluide d'ériodictyon (Eriodictyon Californicum-Hydrophyllacées), 65 centimètres cubes de teinture de cardamome composée, de l'hydroxyde de potassium et du carbonate de magnésie (5 g.). Ce sirop aromatisé avec des essences de sassafras, de citron et de girofle, sert de véhicule dans différentes préparations pour masquer le goût amer de certaines drogues telles que la quinine.

SQUILL SYRUP N.F.

Il est préparé à partir du vinaigre de scille (450 cm3) dans lequel on fait dissoudre, à une douce chaleur, le saccharose. On complète ensuite à 1.000 cm3, avec de l'eau distillée.

Ce sirop est à rapprocher de l'« Oxymel scillitique » français (Codex 1908) sensiblement au même titre, et utilisé comme stimulant et expectorant.

Les Mellites

Les mellites, dont l'intérêt pharmaceutique a bien diminué, ne figurent plus à la pharmacopée américaine. L'U.S.P. X mentionnait un Miel Rosat, obtenu en mélangeant l'extrait fluide de rose avec du miel purifié. Il servait de véhicule pour collutoire, tel que le « *Mellite de roses de borate de sodium* », du N.F. VII.

Les oxymels ne figurent pas non plus à l'U.S.P. XIII et au N.F.

Le Codex de 1949 n'a conservé que la formule du « *Mellite de roses rouges* ».

Les Limonades

Cette forme pharmaceutique ne figure pas dans l'U. S.P. Toutefois la « *LIQUOR MAGNESII CITRAS* » ou solution de citrate de magnésium de la Pharmacopée est à rapprocher de notre limonade citromagnésienne. Cette solution qui jouit d'une grande faveur comme purgatif salin, est appelée communément « Citrate of Magnesia » ou « Citrate ». (COOK and MARTIN).

Sa préparation, ses caractères et son essai, sont donnés avec beaucoup de détails : le carbonate de magnésie (15 g. correspondant à 6 g. de MgO), délayé dans 100 cm3 d'eau distillée, est versé dans la solution d'acide citrique (33 g. dans 150 cm3 d'eau distillée chaude). On agite jusqu'à dissolution. Après addition de sirop simple (60 cm3) le liquide est porté à l'ébullition, puis additionné aussitôt d'essence de citron (0,1 cm3) préalablement triturée avec du talc purifié (5 g.). Le mélange encore chaud est filtré et reçu dans une bouteille résistante dite « bouteille à citrate » préalablement lavée à l'eau distillée bouillante. On complète à 350 cm3 avec de l'eau distillée bouillie, puis on bouche avec un tampon de coton, et on laisse refroidir. On introduit alors 2 g. 5 de bicarbonate de potassium (ou 2 g. 10 de bicarbonate de sodium) et immédiatement on bouche de manière sûre. On conserve les bouteilles couchées en lieu frais, de préférence dans un réfrigérateur. On peut gazéïfier par l'acide carbonique, mais il ne doit pas être employé seul ; le produit est plus actif, s'il est associé à du carbonate alcalin.

Les précautions prises pendant la préparation : ébullition des liquides, complément avec de l'eau distillée

bouillie, emploi de bouteilles rincées à l'eau bouillante, permettent d'éliminer les microorganismes et leurs spores, et d'obtenir une préparation de meilleure conservation que notre limonade citromagnésienne. Il est de même recommandé de stériliser la solution par les procédés habituels après sa mise en bouteille, ce qui a l'avantage d'assurer une meilleure stabilité de la préparation, qui ne précipite pas par repos.

Au point de vue de la quantité de carbonate de magnésie le « citrate » américain est comparable à notre limonade à 40 g. gazeuse ; la quantité de magnésie y est un peu plus faible, 15 g. de carbonate renfermant de 40 à 43,5 % de MgO (U.S.P. XIII) correspondant à une quantité de MgO de 6 à 6 g. 47. Le Codex prescrit la limonade gazeuse avec 15 g. de carbonate, renfermant 43 à 44,14 % de magnésie, soit au moins 6 g. 45 de MgO. La quantité d'acide citrique est plus forte : 33 g. au lieu de 25 g. 6 au Codex.

Les deux préparations sont aromatisées au citron et édulcorées au sirop simple.

Nous signalerons toutefois que l'U.S.P. prescrit des essais très précis : le magnésium et l'acide citrique doivent être caractérisés et dosés. Les chlorures et l'acide tartrique doivent être recherchés. Ces essais se justifient par le fait qu'aux Etats-Unis, le « citrate de magnésie » fait l'objet d'une fabrication industrielle importante. Il existerait même dans les grandes villes, des fabriques locales qui assurent le service régulier de distribution aux pharmaciens de la ville. (COOK and MARTIN).

En France, la limonade citromagnésienne Codex, médicament de mauvaise conservation, doit être préparée extemporanément par le pharmacien, comme toutes les limonades d'ailleurs. Aucun essai officiel n'est prévu.

Les Elixirs

Le Codex 1937 mentionnait sept élixirs dont deux étaient des teintures composées (élixir dentifrice, élixir parégorique). Le Codex 1949 n'a retenu que deux formules en dehors de ce dernier classé parmi les teintures : élixir de Garus, élixir de terpine.

Le Formulaire 1947 indique en outre, les élixirs d'antipyrine, de fenugrec composé, strychno-phospho-arsiné, et le Formulaire 1948, un élixir phospho-créosoté.

A l'U.S.P. XIII il n'y a que deux formules d'élixirs: l'élixir aromatique et l'élixir de phénobarbital ; cependant cette forme pharmaceutique semble assez en honneur aux Etats-Unis, puisque le N.F. mentionne trente-neuf autres formules dont certaines sont à base de produits qui n'ont aucune utilisation thérapeutique en France.

Les élixirs américains sont comme les élixirs français des préparations sucrées et alcoolisées, généralement aromatiques, qui servent de véhicule ou qui constituent des médicaments. Le Codex 1949 exige pour ces préparations un titre alcoolique au moins égal à 20° et, pour ceux d'entre eux qui en renferment, une teneur en sucre officinal de 20 % au moins.

Le seul élixir qui soit commun au Codex et au N.F. est l'ELIXIR DE TERPINE. Celui du Codex résulte de la dissolution au B.M. de 0 g. 5 d'hydrate de terpine dans 100 g. d'élixir de Garus. Celui du N.F., plus riche en hydrate de terpine (1 g. 7 pour 100 cm3) est une solution de terpine dans l'alcool à 90° aromatisée à la teinture d'orange douce, à l'esprit de benzaldéhyde, édulcorée par du sirop simple et additionnée de glycérine et d'eau. Il contient 38 à 42 % d'alcool.

Le N.F. indique également un « élixir de terpine et codéïne » qui n'est que de cet élixir simple dans lequel on fait dissoudre de la codéïne (2 g. pour 1.000 cm3). Alors que l'élixir du même nom du Codex 1937 nécessitait une préparation spéciale : dissolution de la terpine (0,5 %) et de codéïne (0,1 %) dans de l'eau de vie et addition de sirop de baume de tolu et d'eau de laurier cerise dont l'action renforçait celle des produits actifs.

Elixirs communs au N.F. et au Formulaire 1947

ELIXIRS D'ANTIPYRINE

Le N.F. et le Formulaire 1947 indiquent un élixir d'antipyrine de formule peu différente : à 5 g. pour 100 g. en France, il est à 4 g. pour 100 cm3 aux U.S.A. Tous deux sont aromatisés à l'orange et renferment de l'alcool à 90° en quantité sensiblement égale (150 g. pour 1.000 g. en France, 200 cm3 pour 1.000 cm3 aux U.S.A.).

Si le Formulaire 1947 ne donne ni mode de préparation ni essai, ni mode de conservation, le N.F. prescrit outre un procédé de préparation détaillé, un essai et un titrage de l'antipyrine et recommande la conservation du produit en flacons bouchés.

Elixirs spéciaux à l'U.S.P. XIII

AROMATIC ELIXIR ou ELIXIR SIMPLE. Il est préparé en mélangeant de la teinture d'orange composée avec de l'alcool à 90°, du sirop simple et de l'eau. On filtre ensuite sur filtre mouillé jusqu'à obtention d'un filtrat clair. C'est un liquide à odeur agréable, renfermant 22 à 24 % d'alcool. Il sert de véhicule à la préparation d'élixirs composés du N.F. et d'élixirs magistraux.

PHENOBARBITAL ELIXIR. Il est obtenu par dissolution de phénabarbital (4 g.) dans de l'alcool (125 cm3)

et mélange de cette solution avec de la glycérine (450 centimètres cubles) de la teinture d'écorce d'orange douce (30 cm3) du sirop simple (150 cm3) de la solution d'amaranthe (10 cm3) et de l'eau (qsp 1.000 cm3). On mélange et l'on filtre. Cet élixir contient 4 g. pour 1.000 cm3 de principe actif et 12 à 15 % d'alcool. Il est employé comme sédatif et hypnotique à la dose moyenne de 4 cm3, soit 0 g. 16 de phénobarbital.

L'identification et le dosage du phénobarbital, sont indiqué à la Pharmacopée.

Elixirs spéciaux au N.F.

Nous envisagerons seulement ceux qui correspondent à des préparations employées en France.

IRON QUININE AND STRYCHNINE ELIXIR N.F.

Il contient 0 g. 175 pour 1.000 cm3 de sulfate de strychnine, du chlorhydrate de quinine, de la teinture de citrochlorure ferrique et de l'alcool (23 à 26 %). C'est un tonique et un régénérateur du sang, que l'on peut rapprocher de notre « Elixir strychno-phospho-arsiné » du Formulaire 1947, qui renferme aussi de la strychnine, mais en quantité très inférieure (0 g. 03) et, en outre, du méthylarsinate de sodium (0 g. 85) de l'acide phosphorique (3 g. 4) et du phosphate de sodium (4 g.) pour 1.000 g. qui n'entrent pas dans la formule américaine.

IRON QUININE AND STRYCHNINE PHOSPHATES ELIXIR N.F.

Il renferme 250 mg. pour 1.000 cm3 de phosphate de strychnine, du fer et de la quinine sous forme de phosphate également.

Ces deux élixirs doivent être conservés en flacons colorés. Il est recommandé de ne pas les délivrer s'ils présentent une coloration brune.

BARBITAL ELIXIR N.F.

C'est une solution alcoolo-glycérinée de barbital (3 g. 5 pour 100 cm3) colorée au caramel, aromatisée à l'esprit de vanilline composé, et édulcorée au sirop simple.

PENTOBARBITAL ELIXIR N.F.

C'est une solution hydro-alcoolo-glycérinée, de pentobarbital sodique (0 g. 4 pour 100 cm3) acidifiée par l'acide chlorhydrique, colorée au caramel, aromatisée à la teinture d'écorce d'orange douce et édulcorée au sirop simple.

PEPSIN ELIXIR N.F.

Il renferme 35 g. pour 1.000 cm3 de pepsine, d'acide citrique et du phosphate de sodium sec. La teneur en pepsine est plus forte que dans notre préparation du Codex 1937, qui renferme 20 g. pour 1.000 g. de pepsine de la glycérine et du vin de liqueur (qsp 1.000 g.). Cet excès de produit actif serait destiné à compenser la diminution d'activité de la pepsine au cours de la conservation du médicament, perte d'autant plus rapide que le produit est plus souvent manipulé (COOK and MARTIN).

Le N.F. recommande de conserver ce produit en flacons bouchés à l'abri d'une chaleur excessive, en évitant une agitation exagérée ; la pepsine est titrée biologiquement par action sur l'albumine d'œuf.

Au N.F. figure également un « *Elixir de pepsine composé* » de même teneur en pepsine que l'élixir simple, plus riche en alcool dans lequel l'acide citrique est remplacé par l'acide lactique et le phosphate de soude supprimé.

ELIXIRS BROMURES

Plusieurs formules figurent au N.F. : les *Elixirs de bromure d'ammonium* (8 g. 5 pour 100 cm3, de sel), *de bromure de potassium* (17 g. 5 pour 100 cm3) et de *bromure de sodium* (17 g. 5 pour 100 cm3) sont de simples solutions aqueuses de sel, sucrées et additionnées d'élixir aromatique U.S.P. Le « *Three Bromides Elixir* » ou l' « Elixir des trois bromures » (ammonium, potassium, sodium) en solution dans l'élixir de benzaldéhyde composé coloré à l'amaranthe et le « *Five Bromides Elixir* » ou l'Elixir des cinq bromures (lithium et calcium en plus) en solution dans l'élixir aromatique, additionné de sirops de réglisse et de ronces.

CALCIUM AND SODIUM GLYCEROPHOSPHATES ELIXIR N.F.

Il contient 0 g. 9 pour 100 cm3 de glycérophosphate de calcium et 1 g. 8 pour 100 cm3 de glycérophosphate de sodium en solution dans un mélange d'élixir aromatique, de glycérine et d'eau distillée acidifiée par l'acide phosphorique.

COMPOUND GLYCEROPHOSPHATE ELIXIR N.F.

Il contient en plus des glycérophosphates de calcium (16 g.) de sodium (35 g.) de fer (3 g.) et de manganèse (2 g.) du chlorhydrate de quinine (0 g. 875) et du nitrate de strychnine (0 g. 125 pour 1.000 cm3). C'est un excellent tonique nerveux, à la dose de 8 cm3.

SODIUM SALICYLATE ELIXIR N.F.

C'est une solution à 80 g. pour 1.000 cm3 de salicylate de sodium dans un mélange de sirop simple d'eau distillée, et d'élixir aromatique.

COMPOUND SODIUM SALICYLATE AND GELSEMIUM N.F.

C'est une solution de salicylate de sodium (80 g.) et d'iodure de potassium (15 g.) pour 1.000 cm3) dans l'élixir aromatique, additionné d'extraits fluides de cimicifuga et de gelsemium.

SODIUM THIOCYANATE ELIXIR N.F.

C'est une préparation complexe à base de thiocyanate de sodium (40 g.) et de phosphate de sodium (40 g. pour 1.000 cm3) dissous dans de l'eau additionnée de sirop d'orange, de sirop aromatique d'eriodictyon et de sirop de salsepareille composé, édulcorée au saccharinate de sodium.

AMINO ACETIC ACID ELIXIR (ELIXIR DE GLYCOCOLLE)

Il contient 131 g. 5 pour 1.000 cm3 d'acide aminoacétique en solution hydro-alcoolique sucrée, additionnée de sirop de réglisse, d'esprit d'orange composé, de vanille et d'acide benzoïque.

ELIXIRS DE GENTIANE

L'un simple est à base d'extrait fluide de gentiane (35 g. pour 1.000 cm3) et d'esprit de cardamome composé mélangés à du sirop simple, de la glycérine, de l'alcool et de l'eau distillée additionnés de citrate de sodium (30 g. pour 1.000 cm3) permettre l'association avec les sels ferriques.

GLYCERINATED GENTIAN ELIXIR N.F.

Cet autre composé contient des extraits fluides de gentiane et de pissenlit, des teintures de cardamome et d'écorces d'orange douce, du sirop de framboise, de l'acide phosphorique, de l'acétate d'éthyle, mélangés à de la glycérine, de l'alcool et de l'eau distillée. Il est édulcoré au saccharose.

CINCHONA ALKALOIDS ELIXIR N.F.

Employé comme tonique amer c'est une solution de sulfates de quinine (2 g.) de cinchonine et de cinchonidine (àà 1 g.) pour 1.000 cm3, dans l'élixir aromatique additionnée de teinture composée de Cudbear (lichens divers).

La forme « Elixir » apparaît donc très employée en Amérique pour l'administration de produits toniques ou sédatifs.

Les Potions

Les potions ne sont pas des préparations officielles en Amérique. Sous le nom de « *Potion de Rivière* », on désigne quelquefois la solution de citrate de sodium, du National Formulary, contenant 2,5 à 3 g. de citrate trisodique à 2 H2. O, pour 100 cm3, bien différente de notre potion de Rivière ou potion gazeuse du Codex.

On peut rapprocher de nos potions, l' « *Expectorant Mixture* » N.F., qui est à base de sirop de baume de tolu, et qui renferme du carbonate d'ammonium, de l'extrait fluide de polygala et de l'extrait fluide de scille (ââ 35 cm3), de la teinture d'opium camphrée (175 cm3). Elle serait peu employée (COOK and MARTIN).

Nos potions de base : Potion simple, Potion gommeuse, Potions émulsives gommeuse et huileuse, n'ont pas d'équivalent aux Etats-Unis.

Les Collutoires
Les Gargarismes

Le Codex indique quatre formules de collutoires : au bleu de méthylène, au borate de soude, à l'iode, au thioarsphénamine, auxquels s'ajoutent trois formules indiquées par le Formulaire 1947 : collutoires boratés à la résorcine, iodo-iodurés, au sulfanilamide, et deux par le Formulaire 1948 : collutoires à l'acriflavine et au violet de gentiane-amyléïne.

Aucune de ces préparations n'a d'équivalent aux Etats-Unis, où la forme « collutoire » n'est pas officielle. L'U.S.P. XIII indique le « Tanic acid glycerite », et le « Boroglycerin glycerite », qui avec le « Iodine and zinc iodide glycerite » et le « Phenol glycerite » du N.F. ont été étudiés avec les solutions glycérinées, et peuvent être rapprochés des collutoires.

Cependant ces préparations sont utilisées le plus souvent, après dilution, ce qui fait que ces solutions glycérinées sont plutôt des gargarismes ou bains de bouche, que des collutoires, alors qu'en France ce sont des solutions médicamenteuses employées pures en application sur les muqueuses.

On peut rapprocher de notre « *Collutoire au borate de soude* » à 20 % à base de mellite de rose rouge, le « *Boroglycerin Glycerite* » *U.S.P. XIII* plus riche en acide borique (31 %). Ce dernier présente une réaction acide alors que le collutoire français est alcalin. L'usage en est très différent (suppositoires, dilutions pour lavages de vessie).

Notre « *Collutoire iodé* » Codex à 1 % et le « *Collutoire iodo-ioduré* » du Formulaire 47 à 1 % d'iode et

2 % d'iodure de potassium, rappellent aussi, par leur forme et leur composition, le « *IODINE AND ZINC IODIDE GLYCERITE* » N.F. beaucoup plus concentré en produits actifs. Employé le plus souvent après dilution.

Le N.F. désigne d'autre part sous le nom de « GARGLE » des solutions antiseptiques, ou alcalines, parfois aromatiques, le plus souvent glycérinées, se rapprochant par leur composition et leur emploi, de nos gargarismes.

Une seule formule de « Gargle » figure au N.F. : c'est le *POTASSIUM CHLORATE WITH IRON GARGLE* », qui est une solution hydroglycérinée, renfermant 4,5 % de chlorate de potassium, et additionnée de teinture de chlorure ferrique. Il est comparable à notre « Gargarisme au chlorate de potassium » Codex à 3,5 % de chlorate de potassium, à base de sirop de mûre. Tous nos autres gargarismes (calmant, au borate de sodium) n'ont pas d'équivalents officiels aux U.S.A.

D'autres préparations peuvent être utilisées comme collutoires ou gargarismes ; nous citerons : l' « *Alkaline Aromatic solution* » N.F. et l' « *Antiseptic solution* » N.F., toutes deux hydro-alcoolo-glycérinées, utilisées le plus souvent en lavages du nez et de la gorge, ou en bains de bouche.

Les Liniments

C'est une forme médicamenteuse ancienne qui semble pourtant encore en faveur aux Etats-Unis, puisque l'U.S.P. XIII en indique encore quatre :

Les Camphor, Camphor and Soap Liniment, Chloroform et Soft Soap Liniment

auxquels s'ajoutent dix formules du N.F. :

Acétic turpentine, Aconit et Chloroform, Ammonia, Belladona, Calamine, Compound Soft Soap, Lime, Néocalamine, Solid Soap, Turpentine, Liniments.

Ce sont pour la plupart des préparations liquides (solutions, mélanges, émulsions) à base de corps gras divers (huile camphrée, huile de sésame, huile de lin, huile d'olive ou de liquides particuliers (extrait fluide de belladone) parfois alcoolisés souvent savonneux, renfermant diverses drogues aromatiques.

Ces médicaments sont le plus souvent conservés en flacons bouchés ; le dosage du chloroforme est prescrit pour le « Chloroforme Liniment » U.S.P. XIII.

Le Codex 1949 ne possède plus que trois formules de liniment :

Les liniments ammoniacal camphré, ammoniacal camphré composé et calcaire.

En outre, les formulaires 47 et 48 mentionnent cinq autres liniments de formules particulières.

Tous nos liniments ont leur équivalent aux Etats-Unis.

Le « *CAMPHOR LINIMENT* », correspondant à notre huile camphrée, a été étudié au chapitre des solutés huileux.

Notre « *LINIMENT AMMONIACAL CAMPHRE COMPOSE* » ou *BAUME OPODELDOCH*, correspond exacte-

ment au « *SOLID SOAP LINIMENT* » N.F. Ce sont des préparations semi-solides, à base de savon animal sec et rapé en France, préparé extemporanément par action de carbonate de sodium monohydraté sur de l'acide stéarique aux U.S.A. Tous deux renferment de l'essence de thym, de romarin, de l'ammoniaque ordinaire en France pure et en solution diluée aux U.S.A.

Le N.F. recommande de filtrer la préparation et de la répartir en flacons à large ouverture, bien secs et bien bouchés ; mêmes recommandations en France, où il est conseillé en outre d'entourer les bouchons en liège d'une feuille d'étain.

Le « *CAMPHOR AND SOAP LINIMENT* » U.S.P. XIII se rapproche aussi de cette dernière préparation, mais il ne contient pas d'ammoniaque. De plus, il est maintenu liquide par addition d'eau distillée. Comme notre baume Opodeldoch il est à base de savon, mais de nature indéterminée, dur, séché et pulvérisé, en quantité moindre (6 % au lieu de 9,5 % en France), de camphre et d'essence de romarin.

A partir de ce dernier, on obtient le « *CHLOROFORM LINIMENT* » U.S.P. XIII par addition de 30 % de chloroforme. Un dosage du chloroforme par distillation et mesure du volume recueilli à 25° C, est indiqué. (Limites : 27 cm3 à 30 cm3 5 par 100 cm3).

Le « *Baume Opodeldoch chloroformé* » de notre Formulaire 48, renferme 10 % de chloroforme ; aucun dosage de cette substance n'est prévu.

Le « *LINIMENT AMMONIACAL CAMPHRE* » Codex et l' « *AMMONIA LINIMENT* » N.F. sont tous deux des émulsions ; en France d'huile camphrée et d'ammoniaque ordinaire (10 %) aux Etats-Unis, d'huile de Sésame additionnée de 1 % d'acide oléïque, et de 25 % de solution diluée d'ammoniaque (renfermant 10 g. de NH3/100 cm3 environ).

Notre *LINIMENT CALCAIRE* est à rapprocher du *LIME LINIMENT N.F.* Ils se préparent tous deux par mélange et agitation de poids égaux en France, de volumes égaux aux Etats-Unis, de solution d'hydroxyde de calcium, et d'huile d'olive en France, de lin aux Etats-Unis.

Employé dans les deux pays dans le traitement des brûlures.

Liniments particuliers aux Etats-Unis

SOFT SOAP LINIMENT U.S.P. XIII. C'est une solution alcoolique de savon mou, médicinal (savon potassique à base d'huiles végétales autres que celles de coco et de palme, renfermant 5 % de glycérine), parfumée à l'essence de lavande.

COMPOUND SOFT SOAP LINIMENT N.F. Solution alcoolique de savon mou, médicinal, U.S.P. XIII et d'huile de cade, préparée par chauffage au B.M.

ACONIT AND CHLOROFORM LINIMENT N.F. Mélange de Camphor and soap liniment (750 cm3), de chloroforme (125 cm3), d'alcool et d'extrait fluide d'aconit (45 cm3) pour 1.000 cm3.

Quoique très différent, il peut être rapproché de notre « *Liniment laudanisé* » du Formulaire 47 qui est un mélange également de chloroforme (8 %) de Laudanum de Sydenham (8 %) et d'huile de jusquiame composée. Moins riche en chloroforme que la préparation américaine, mais également anesthésique.

BELLADONA LINIMENT N.F. Solution à 5 % de camphre dans l'extrait fluide de racine de belladone. (Usage restreint).

ACETIC TURPENTINE LINIMENT N.F. A base d'une émulsion de jaunes d'œufs et d'essence de térébenthine (400 cm3) parfumée par de l'essence de citron et

dilué avec de l'eau distillée acidifiée par de l'acide acétique (80 cm3) pour 1.000 cm3.

Cette préparation est voisine du « *Liniment térébenthiné* » ou embrocation térébenthinée du Codex 37 également préparé avec des œufs (blancs et jaunes) un peu moins riche en essence de térébenthine et beaucoup moins riche en acide acétique (50 g. seulement) que la préparation américaine. De plus, notre liniment renfermait une petite quantité de gomme adragante qui lui assurait une plus grande homogénéïté.

Le « TURPENTINE LINIMENT N.F. quoique portant le même nom, est une préparation solide térébenthinée qui n'a pas d'équivalent en France.

Les CALAMINE et NEOCALAMINE LINIMENT N.F. sont des émulsions d'huile et de solution d'hydroxyde de calcium renfermant en suspension, un mélange de calamine-oxyde de zinc, ou de néocalamine. Il n'est pas de préparation correspondante en France.

Conclusion

Au terme de cette étude comparative de nombreux médicaments galéniques liquides, employés couramment aux Etats-Unis et en France, il est difficile de présenter une conclusion nette. Les usages médicaux propres à chaque nation, ont leur reflet dans leur pharmacopée et dans leurs formulaires officiels.

Les formes pharmaceutiques usitées aux Etats-Unis, sont à peu près les mêmes qu'en France ; toutefois, les tisanes, les apozèmes, les collyres, les lavements, les mellites, les limonades, les potions, les alcoolats, les alcoolatures, les collutoires, les gargarismes, les vins médicinaux, n'y sont pas officiels. Les « Spirits » américains n'ont pas d'équivalent chez nous, et les « Aromatic Waters » (Eaux aromatiques) diffèrent sensiblement de nos eaux distillées. Par contre les solutés aqueux, les teintures, les solutés à véhicule mixte (éthéro-alcoolique), les solutés aqueux et huileux injectables, les sirops, les élixirs, les lotions, les huiles médicinales, les liniments, les mucilages, sont employés dans les deux pays. Les élixirs et les solutés injectables semblent jouir aux Etats-Unis d'une grande faveur.

Tous les médicaments liquides sont mesurés en volume aux Etats-Unis, alors qu'en France, sauf les solutés injectables, ils sont mesurés en poids, le système métrique étant en usage dans les Formulaires de part et d'autre.

Le mode de préparation n'est pas comme au Codex toujours indiqué avec précision pour certaines formes

dans l'U.S.P. XIII, et dans le N.F. VIII ; il est vrai qu'en France, aux Formulaires 1947 et 1948, ne figure que la formule sans autre indication, et cela nous paraît regrettable. En revanche, aux Etats-Unis, les caractères organoleptiques, physiques et chimiques, sont indiqués avec beaucoup de détails, les essais et le dosage du ou des principes actifs sont à peu près toujours signalés. En France le Codex mentionne quelques caractères organoleptiques, exceptionnellement des caractères physiques ; les essais et le dosage ne sont que rarement signalés. Lorsque des méthodes de dosage sont indiquées pour le même produit ou pour des produits équivalents, dans les formulaires américains et dans le Codex, les techniques sont souvent les mêmes.

Aux Etats-Unis, la teneur en principe actif est précisée non seulement pour les médicaments héroïques, mais encore pour beaucoup d'autres produits ; des limites de tolérance inférieure et supérieure sont souvent fixées. Parfois (solutés injectables) le titre n'est pas précisé, et seules les limites de variation du titre, qui doit figurer obligatoirement sur l'étiquette, sont mentionnées. La teneur en alcool est donnée à la fin des monographies, pour tous les médicaments en contenant.

Le mode de conservation est indiqué aux Etats-Unis de manière constante ; il est souvent uniforme pour une même forme pharmaceutique, ce qui n'exclut pas des recommandations spéciales pour quelques produits, notamment celles qui ont trait à la température maximum ou minimum. En France il n'est guère de procédé général de conservation, et quelques indications spéciales sont seulement données ; par contre il est prescrit de renouveler annuellement quelques médicaments altérables.

Enfin, d'une manière générale, si aux Etats-Unis, la pharmacologie courante est plus pauvre en formes pharmaceutiques, que celle de notre pays, si le nom-

bre des médicaments liquides que nous avons envisagés est moins élevé que chez nous, les formules anciennes, périmées et d'usage exceptionnel, semblent avoir été abandonnées au profit de formules en accord avec la thérapeutique moderne ; ce qui ne veut pas dire qu'aux Etats-Unis on n'utilise pas des médicaments de formules très particulières, qui nous paraissent surannées ou bien heurtent nos habitudes, telles: les teintures de cardamome composée, de cudbear composée, de lakspur, le sirop aromatique d'ériodictyon, les sirops de cacao et de séné, les élixirs de cataria et de fenouil, de taraxacum composé, ou bien l'addition à des produits buvables d'essence de lavande ou de salicylate de méthyle.

Les techniques de préparation sont ou bien uniformes, pour une même forme pharmaceutique, et présentées en Annexes ou bien imprécises, et laissées à l'appréciation du fabricant, spécialiste ou non ; dans ce dernier cas, les essais sont très sévères : On laisse ainsi quant à la préparation des médicaments, plus d'initiative et plus de liberté au pharmacien américain alors qu'en France les prescriptions officielles sont formelles, mais l'U.S.P. XIIII et le N.F. VIII se montrent plus exigeants que notre Codex, quant aux qualités et aux normes du produit fini : Sans doute préfère-t-on en France prévenir la faute plutôt que la sanctionner, remarque également valable dans le domaine des substances vénéneuses.

Pour beaucoup de médicaments dont le principe actif est le même dans les deux pays, la concentration est plus élevée en Amérique qu'en France.

L'examen des formes et des médicaments que nous avons étudiés comparativement, apelle par ailleurs quelques remarques générales ou spéciales.

Les « *Solutés aqueux ordinaires* » américains présentent à un point de vue général, beaucoup d'analo-

gie avec les nôtres. Ils sont moins nombreux qu'en France si l'on ne considère que l'U.S.P. XIII, mais plus nombreux en comptant le N.F. Ils sont toujours préparés avec de l'eau distillée. Pour tous, en plus des caractères généraux permettant leur identification, la recherche des impuretés ou des produits d'altération, le dosage du ou des produits actifs et le mode de conservation sont mentionnés. Plusieurs solutés sont communs aux deux pays : solutés d'adrénaline, d'arsénite de potassium, de chlorure de sodium isotonique, de formaldéhyde, d'hydroxyde de calcium, iodo-ioduré fort ou Lugol etc.. Pour ce dernier seulement, la concentration en principe actif est différente.

Les « *Solutés aqueux injectables* » officiels sont beaucoups plus nombreux à l'U.S.P. XIII qu'au Codex (43 au lieu de 26) mais l'apport des 52 formules courantes des Formulaires 47 et 48 (contre 24 au N.F.) donne encore à la France la supériorité du nombre. Ils sont tous préparés aux U.S.A. avec l'eau jour injection stérile et apyrogène. La formule, le mode de préparation ne sont pas signalés. La stérilisation, peut, au choix du fabricant, être assurée par plusieurs procédés, et en Annexes figurent cinq méthodes générales de stérilisation, valables pour tous les préparations stériles. Le titre n'est pas imposé par la pharmacopée qui précise les limites de variations de la quantité de principe actif obligatoirement inscrite sur l'étiquette. A titre d'indication cependant, les titres les plus courants des différents solutés sont parfois signalés. Par contre ces solutés doivent répondre à divers essais généraux : tests de limpidité, des substances pyrogènes, de stérilité, d'une extrême sévérité. Les essais relatifs à la qualité des verres (toujours incolores, comme en France d'ailleurs) employés pour contenir ces solutés, sont, en ce qui concerne l'alcalinité et la quantité de matières solubles cédés à l'eau, plus complexes que ceux du Codex, et parfois plus stricts.

Les solutés aqueux injectables communs aux deux pays sont assez nombreux. Nous mentionnerons la présence d'alcool dans quatre solutés injectables de l'U.S.P.

Les « Eaux aromatiques » U.S.P. peuvent être préparées par distillation comme nos eaux distillées, mais peu de précisions sont données quant à la préparation qui se fait à feu nu ; elles sont surtout obtenues par solution d'essences ou de principes aromatiques dans de l'eau distillée, avec ou sans intermède ; la teneur en essence est alors plus élevée qu'en France. Signalons la conservation en flacons incomplètement bouchés, pour éviter certaines altérations, et l'absence d'une technique de dosage des essences.

L'eau de laurier-cerises n'existe pas ; elle est remplacée par une eau d'amandes amères, qui ne renferme que des traces d'acide cyanhydrique.

Les « *Sirops* » sont beaucoup moins nombreux qu'en France, en dehors des sirops simples, quelques formules seulement rappellent certaines préparations françaises : les sirops de baume de tolu, de fleur d'oranger, d'écorce d'orange amère, d'iodure de fer, de sulfogaïacol, mais le mode de préparation est souvent différent. Le sirop d'acide iodhydrique est à rapprocher de notre sirop iodotannique ; il est plus riche en acide iodhydrique.

Les « *Teintures* » sont, sans l'apport du N.F., beaucoup moins nombreuses qu'au Codex. Elles sont préparées par lixiviation. Si à la pharmacopée, seules les teintures de drogues héroïques, suivant en cela les recommandations des Conventions Internationales, et trois autres teintures sont préparées par lixiviation, un grand nombre d'autres teintures du N.F. sont obtenues par le même procédé. Les autres sont préparées par macération, d'aprés des procédés généraux indiqués, comme pour la lixiviation, aux Annexes avec beaucoup

de précision, ou quelquefois par solution simple. La composition du solvant alcoolique est des plus variable; parfois de la glycérine est ajoutée au mélange hydro-alcoolique.

D'une façon générale, la préparation des teintures se fait plus rapidement aux Etats-Unis qu'en France, surtout pour celles obtenues par lixiviation ; pour celles préparées par macération, le contact doit être limité au temps nécessaire à la dissolution complète de la drogue, ce qui paraît des plus logique.

Pour les teintures héroïques, on recueille aux Etats-Unis pour 1.000 g. de matière première, 950 cm3 de percolé que l'on ajuste après dosage du principe actif au titre voulu, titre qui est fixé pour toutes les teinturees de l'U.S.P. et pour certaines seulement du N.F. plusieurs teintures sont communes aux deux pays : la plupart des teintures de drogues héroïques, les teintures d'opium camphrée, baume de tolu, benjoin, aloès, cannelle, hydrastis, valériane, etc... Nous signalerons la préparation très particulière de la teinture d'opium, et des deux procédés de préparation de la teinture d'opium camphrée (par macération, ou par solution à partir de teinture d'opium).

Les « *Spirits* », nombreux aux Etats-Unis, n'ont pas d'équivalent dans notre pharmacopée. Ils rappellent toutefois nos alcoolats, ou certaines de nos teintures d'essences, mais ils sont toujours plus riches en produits actif que les préparations du Codex qui leur correspondent. Les esprits de menthe poivrée et de menthe verte sont obtenus par une méthode très spéciale : double macération puis solution.

Les « *Elixirs* » sont très en faveur aux Etats-Unis, qui en possèdent 51 formules officielles, contre 6 formules en France. Ils servent à l'administration de produits sédatifs ou toniques.

Les « *Liniments* » assez nombreux aux Etats-Unis,

comportent plusieurs formules comparables aux nôtres (liniments camphré, ammoniacal camphré, oléo-calcaire). Cependant, le plus souvent se sont des suspensions qui n'ont pas d'équivalent en France (liniments de néocalamine, et de calamine).

Enfin, quelques formes pharmaceutiques spéciales à l'un ou à l'autre pays, ont été examinées et comparées à des formes voisines communes, et dont l'usage est le même.

La Pharmacopée des Etats-Unis et le National Formulary, paraîssent présenter pour le pharmacien français quelques imprécisions et quelques lacunes que nous avons signalées au cours de notre travail, et, à certains points de vue, nous avons reconnu la supériorité de notre Codex ; mais les qualités que nous estimons devoir envier à la pharmacopée des Etats-Unis, résident dans son exigence, quant à la qualité des médicaments et, surtout, dans son caractère d'actualité, qui fait de cet ouvrage, le livre du pharmacien moderne. Nôtre Codex, malgré les suppressions et les additions apportées à la nouvelle édition, apparaît encore assez loin de la thérapeutique actuelle, et l'on ne peut que souhaiter que certaines formules du « Recueil des Formules de prescription courante », et quelques autres faisant l'objet de préparations spécialisées, soient dans un avenir proche, incorporées dans nôtre pharmacopée. On peut regretter que le Codex si exigeant quant à la qualité des produits de base, n'indique que rarement une méthode de contrôle des médicaments galéniques liquides, dont il indique la préparation avec beaucoup de précision, sans fournir, le plus souvent, les caractères organoleptiques et le mode de conservation.

Bibliographie

— Arrêté du 31 décembre 1946 portant addition et modifications au Codex de 1937 (*J.O. de la République Française du* 24 janvier 1947, p. 975).

— Arrêtés des 16 et 20 juin, 11 juillet et 17 octobre 1947 (*J.O. de la République Française* des 20 juin, p. 5.727, 1er juillet, p. 6.092, 26 juillet, p. 7.278 et 30 octobre, p. 10.809).

— Arrêté du 31 mars 1949 portant addition et modifications au Codex de 1937 (*J.O. de la République Française*, du 12 avril 1949, p. 3.697).

— CODEX MEDICAMENTARIUS GALLICUS. — Pharmacopée française, 5e édition, 1908. Supplément 1920 et nouveau Supplément 1926.

— CODEX MEDICAMENTARIUS GALLICUS. — Pharmacopée française, 6 édition, 1937.

— CODEX MEDICAMENTARIUS GALLICUS. — Pharmacopée française, 7e édition, 1949.

— Formulaires 1947 et 1948 (Recueil des Formules de prescription courante). Documentation pharmaceutique, n° 114 et 283. Ordre National des Pharmaciens.

— THE BRITISH PHARMACEUTICAL CODEX, 1949.

— THE BRITISH PHARMACOPOEIA, 1948.

— THE NATIONAL FORMULARY, 8th. Edition, 1947.

— THE PHARMACOPOEIA OF THE UNITED STATES OF AMERICA, Thirteenth Revision : U.S.P. XIII, 1947.

Astruc (A.). — Traité de Pharmacie galénique. (3e éd. Maloine éditeur. Paris, 1934).

Astruc (A) et Giroux (J.). — Traité de Pharmacie galénique. (4e éd. Maloine éd. Paris).

Ballot (L.). — Contribution à l'étude de l'huile d'olive neutralisée, et de quelques huiles médicamenteuses. (Thèse, Doctorat en Pharmacie d'Université. Alger, 1937).

Barel. — De la préparation par percolation de quelques extraits et teintures de la Pharmacopée française. (Thèse, Doctorat en Pharmacie d'Université. Paris, octobre 1925).

Bougault (J.). — La nouvelle Pharmacopée des Etats-Unis (IXe révision décennale) (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 7, t. XV, 1917, p. 48, 80, 107 et 158).

Cambe (J.). — Le Sirop de Baume de Tolu. (Thèse, Doctorat en Pharmacie d'Université. Montpellier, 1906).

Cook (E.) Fullerton and Martin (E.). — Remington's Practice of Pharmacy. The Mack Publishing Company Easton P.A. (9th. ed., 1948).

Dorvault (F). — L'officine. (T. I et II. Vigot frères éd. Paris, 1943).

Girault (F). — Les teintures alcooliques de la Pharmacopée française. (Thèse, Doctorat en Pharmacie d'Université. Marseille, 1934).

Goris (A.) et Legroux (R.). — Des inconvénients des Solutés d'adréaline trop acides. (*Bulletin des Sc. Pharmacol.* 1936, t. XLIII, p. 494).

Goris (A.), Liot (A.) et Goris (A.). — Pharmacie galénique. (Masson et Cie, éd. Paris).

Griveau (P.). — Etude comparative de quelques formes galéniques des Pharmacopées britannique et française. (Thèse, Doctorat en Pharmacie d'Université. Strasbourg, 1936).

Hargrove-Abran (S.). — Etude comparée de la législation des substances vénéneuses, et de la posologie des médicaments, aux Etats-Unis d'Amérique et en France. (Thèse, Doctorat en Pharmacie d'Université. Alger, 1951).

Herissey (A.). — La Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique,

X. — *Journal de Pharmacie et de Chimie* (8, 1927, t. V, p. 210).

Herissey (A.). — La Pharmacopée allemande VI (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 8, t. VI, p. 251).

Julien (L.). — Sur un soluté d'adrénaline au millième, de réaction sensiblement neutre, et de bonne conservation. (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 8, t. XXII, 1935, p. 53).

Legrand (P.). — Etude comparative de l'essai de la pepsine officinale, dans les diverses Pharmacopées. Correspondance entre les divers titres. (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 8, t. X, 1929, p. 385).

Lesure (A.) et Lavagne (A.). — Les médicaments injectables. (Le François, éd. Paris, 1942).

Lormand (Ch.). — La nouvelle Pharmacopée des Etats-Unis. (*Bull. des Sc. pharmacol.*, 1926, t. XXXIII, p. 54, 384, 461 et 526).

Monnet (R.). — A propos de l'Eau de chaux. (*Bull. des Sc. pharmacol.*, 1936, t. XLIII, p. 204).

Mascre (M.) et Genot-Boulanger (H.). — Remarque sur le titre alcaloïdique des préparations galéniques de la belladone, et sur sa détermination. (*Annales Pharmaceutiques Françaises*, juin-septembre 1946, t. IV, n° 3, 4, p. 145).

Nozoe (T.). — La Pharmacie au Japon. (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 8, 1926, t. III, p. 41 et 90).

Saffray (J.). — Etude comparative de la Pharmacopée britannique (1914) et du Codex français (1908 et Suppléments). (Thèse, Doctorat en Pharmacie d'Université. Strasbourg, 1932).

Semaschko-Maroukhes Vladimiroff. — Les spécialités en Russie. (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 8, 1925, t. I, p. 95).

Weissbrod (S.). — Etude comparative de quelques formes galéniques des Pharmacopées allemandes et françaises. (Thèse, Doctorat en Pharmacie d'Université. Strasbourg, 1935).

Wood and Lawall. — United States Dispensatory. (22nd édition, with Supplement, Lippincot ed. Philadelphia, 1940).

— Ce qu'on dit du Codex (*Bull. des Sc. pharmacol.*, 1909, tome XVI, p. 218 et 287 et t. XVII).

— La 9e Convention décennale de la Pharmacopée. (*Bull. des Sciences pharmacol.*, 1910, t. XVII, p. 209).

— L'Unification des Pharmacopées. (Documentation pharmaceutique. Ordre National des Pharmaciens, n° 243 et 272).

— Législation nouvelle concernant les spécialités pharmaceutiques en Italie. (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 8, 1926, t. III, p. 242, d'après le *Bolletino Chimico Farmacetico*).

Table des Matières

Avant-propos 15

Introduction 17

PREMIERE PARTIE 21

— Etude des solutions aqueuses 23
- Solutés aqueux ordinaires 29
- Solutés aqueux injectables 55
- Eaux distillées aromatiques et Aromatic Waters 100

— Etude des solutions alcooliques 113
- Teintures alcooliques 116
- Solutés alcooliques du Codex 127
- Alcoolatures 141
- Alcoolats 142
- « Spirits » ou « Esprits » de la Pharmacopée américaine 142

— Etudes des solutions a solvants divers 149
- Solutés glycérinés 151
- Solutés glycéro-alcooliques et hydro-glycéro-alcooliques 154
- Solutés éthéro-alcooliques 156
- Solutés à base de vin ou de vinaigre 158
- Solutés huileux 159
- Solutés à solvants spéciaux 168

DEUXIEME PARTIE 169

— Les Sirops 171
— Les Mellites 189
— Les Limonades 190
— Les Elixirs 192
— Les Potions 198
— Les Collutoires et Gargarismes 199
— Les Liniments 201

Conclusion 205

Bibliographie 213

Vu, *Le Doyen,*

M. SARROUY.

Vu, *Le Président de Thèse,*

M. MONNET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur,

M. GAU.

Alger, le 25 mai 1951.

IMPRIMERIE MODERNE
2, Boul. Laferrière - Tél 339-34
1, Boul Baudin -o- ALGER